



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή επιστημών Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή»

Κατεύθυνση: «Κλινική Διατροφή»

Τίτλος Εργασίας

«Δημιουργία και έλεγχος της προβλεπτικής ικανότητας ενός δείκτη εκτίμησης της πιθανότητας ανεπάρκειας βιταμίνης D σε παιδικό μαθητικό πληθυσμό στην Ελλάδα.»

Φωτεινή Νίκα

Αθήνα, 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή επιστημών Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή»

Κατεύθυνση: «Κλινική Διατροφή»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μανιός Ιωάννης (Επιβλέπων), Αναπληρωτής Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης

Ματάλα Αντωνία-Λήδα, Καθηγήτρια Ανθρωπολογίας της Διατροφής

Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής

Η Φωτεινή Νίκα

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι η κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

*Στην οικογένειά μου,
που με στηρίζει σε κάθε μου προσπάθεια*

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Ιωάννη Μανιό, για την ανάθεση του θέματος της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησής της. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γιώργο Μοσχώνη, διότι χωρίς τη βοήθεια, την καθοδήγηση και τις εύστοχες παρατηρήσεις του, δε θα ήταν εφικτή η περάτωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Πίνακας Περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
SUMMARY	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
1.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ D: βιολογικές δράσεις, πηγές, μεταβολισμός, έλλειψη, τοξικότητα ..	10
1.1.1 Βιολογικές δράσεις Βιταμίνης D.....	10
1.1.2 Πηγές Βιταμίνης D.....	12
1.1.3 Μεταβολισμός Βιταμίνης D	14
1.1.4 Έλλειψη Βιταμίνης D	15
1.1.5 Τοξικότητα Βιταμίνης D	16
1.2 Ορισμός έλλειψης βιταμίνης D	17
1.2.1 Κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκής Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) αναφορικά με τη Βιταμίνη D.....	18
1.3. Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D	19
1.3.1 Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D παγκόσμια	19
1.3.2 Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D σε ευρωπαϊκό επίπεδο	21
1.3.2 Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D στην Ελλάδα.....	24
1.4 Παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα της βιταμίνης D σε παιδιά/εφήβους στην Ευρώπη	25
1.4.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες	25
1.4.3 Συμπεριφοριστικοί παράγοντες	30
1.4.4 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο- Επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας - Βαθμός αστικοποίησης.....	34
1.5 Εργαλεία αξιολόγησης υποβιταμίνωσης D	36
2. ΣΚΟΠΟΣ	38
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	39
3.1 Πληθυσμός της μελέτης	39
3.2 Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση	39
3.3 Στάδια της μελέτης	40
3.4 Δείγμα παρούσας μελέτης	41
3.5 Αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας	42
3.5.1 Ποιοτική εκτίμηση των επιπέδων Φυσικής Δραστηριότητας.....	42

3.5.2 Ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων Φυσικής Δραστηριότητας.....	43
3.6 Χρόνος μπροστά από οθόνη	43
3.7 Ανθρωπομετρήσεις	44
3.7.1 Ύψος- Βάρος.....	44
3.7.2 Περιφέρεια μέσης	44
3.8 Βιοχημικές εξετάσεις	44
3.8.1 25- υδροξυ-βιταμίνη D	45
3.9 Ερωτηματολόγιο γονέων	46
3.9.1 Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά & κοινωνικό- οικονομικά στοιχεία της οικογένειας.....	46
3.10 Ορισμοί- Κατηγοριοποιήσεις	47
3.10.1 Κατηγοριοποίηση Σωματικού Βάρους	47
3.10.2 Ορισμός ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D	47
3.11 Στατιστική ανάλυση	47
3.12 Βιοηθική	48
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
4.1 Περιγραφικά στοιχεία	49
4.2 Δεδομένα για τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό.....	55
4.3 Δημιουργία και έλεγχος προβλεπτικής ικανότητας ενός δείκτη εκτίμησης της πιθανότητας ανεπάρκειας βιταμίνης D σε παιδικό μαθητικό πληθυσμό στην Ελλάδα	61
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	66
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των παιδιών. Επιπλέον, η αξιολόγηση των επιπέδων αυτής στο αίμα σε παιδιά αποτελεί πρόκληση λόγω της παρεμβατικότητας της εν λόγω μεθόδου. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας μελέτης είναι η δημιουργία και ο έλεγχος της προβλεπτικής ικανότητας ενός δείκτη εκτίμησης της ανεπάρκειας [25(OH)D ορού <50] και της έλλειψης [25(OH)D ορού <30] των επιπέδων της συγκεκριμένης βιταμίνης σε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών .

Υλικό-Μέθοδος: Ένα συνολικό δείγμα 2,280 μαθητών ηλικίας 9-13 ετών που προερχόταν από τέσσερις περιοχές της ελληνικής επικράτειας (Αττική, Αιτωλοακαρνανία, Θεσσαλονίκη και Ηράκλειο) χωρίστηκε τυχαία σε δύο υποομάδες των 1,524 και 756 ατόμων για τη δημιουργία και τον έλεγχο της προβλεπτικής ικανότητας του κάθε δείκτη αντίστοιχα. Επιπλέον, έγινε συλλογή κοινωνικο-δημογραφικών, ανθρωπομετρικών, συμπεριφορικών και βιοχημικών [25(OH)D] δεδομένων από το δείγμα της μελέτης και χρησιμοποιήθηκε το Πρόγραμμα Κανονικοποίησης της Βιταμίνης D (VDSP) για την τυποποίηση των τιμών της βιταμίνης. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές λογιστικές παλινδρομήσεις και από αυτές εξήχθησαν οι Σχετικοί Λόγοι και τα 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης προκειμένου να δημιουργηθούν οι δύο δείκτες και να ελεγχθεί η προβλεπτική τους ικανότητα.

Αποτελέσματα: Η ανεπάρκεια αλλά και η έλλειψη της βιταμίνης ήταν υψηλότερες για τα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια (57.5-11.6 έναντι 48.4-6.9, $p<0.001$), εντονότερες την άνοιξη σε σχέση με το φθινόπωρο (73.1-9.1 έναντι 31.9-1.5, $p<0.001$) και πιο εμφανείς για τα παιδιά που ζούσαν σε αστικές και ημιαστικές περιοχές συγκριτικά με εκείνα που κατοικούσαν σε αγροτικές (55.1-5.4/52.4-7.8 έναντι 41.7-2.0, $p<0.001$ - $p=0.002$). Τέλος, τα παχύσαρκα παιδιά παρουσίασαν σε μεγαλύτερο βαθμό ανεπάρκεια στη βιταμίνη σε σχέση με τα ελλιποβαρή/νορμοβαρή (59.6 έναντι 51.3, $p=0.043$). Όσον αφορά την ανάπτυξη των δύο δεικτών, στις συνιστώσες τους συμπεριλήφθηκαν η ηλικία των παιδιών, το φύλο, η περιοχή διαμονής, ο χρόνος μπροστά από την οθόνη (μόνο για τον δείκτη που αφορούσε ανεπάρκεια της βιταμίνης), το σωματικό βάρος, ο βαθμός εκπαίδευσης της μητέρας και η εποχή. Τέλος, για κάθε μονάδα αύξησης του σκορ του κάθε δείκτη, η πιθανότητα ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης αυξανόταν κατά 31% και κατά 28% αντίστοιχα για το σύνολο του δείγματος.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη δημιουργήθηκαν δύο δείκτες αξιολόγησης της πιθανότητας ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης D για παιδιά. Παρόλα αυτά, περαιτέρω

μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να γίνει επικύρωση των δύο δεικτών και να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν και σε άλλους πληθυσμούς παιδιών.

Λέξεις-κλειδιά: βιταμίνη D, πρόβλεψη, έλλειψη, ανεπάρκεια, παιδιά

SUMMARY

Background-Objectives: Low vitamin D status has been associated with adverse health effects in children. Additionally, assessing vitamin D status in children is challenging considering the invasiveness of measuring blood 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] concentrations. The present study was aiming to develop and validate two simple scores that evaluate the risk for vitamin D insufficiency and deficiency [serum 25(OH)D <50 and < 30 nmol/L respectively] in children 9-13 years old.

Material-Methods: A total sample of 2,280 schoolchildren (9-13 years old) in four counties of Greece (Attica, Aitolokarnania, Thessaloniki and Iraklio), was randomly split into two subsamples of 1,524 and 756 children used in development and validation of the two scores, respectively. Socio-demographic, anthropometric, behavioral and biochemical [serum 25(OH)D] data were collected. The “Vitamin D Standardization Program” (VDSP) protocol was applied to standardize serum 25(OH)D values. Multivariate logistic regression analyses were used to develop and validate the two risk evaluation scores.

Results: The prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency was higher in girls compared to boys (57.5-11.6 vs. 48.4-6.9, $p<0.001$), in spring months compared to autumn (73.1-9.1 vs. 31.9-1.5, $p<0.001$) and in children from large-urban and semi urban areas compared to those from rural regions (55.1-5.4/52.4-7.8 vs. 41.7-2.0, $p<0.001$ - $p=0.002$). Also, obese children had higher prevalence of vitamin D insufficiency compared to their over- and normal-weight counterparts (59.6 vs. 51.3, $p=0.043$). Regarding the development of the two scores, their components included children’s age, gender, region of residence, screen-time (only in the risk score for vitamin D insufficiency), weight status, maternal education and season. Regarding their validation, each unit increase in each score elevated the likelihood for vitamin D insufficiency and deficiency by 31% and 28% respectively.

Conclusions: The present study developed two simple scores that evaluate the risk for vitamin D insufficiency and deficiency in children. Nevertheless, more studies are required in order for these scores to be externally validated in other populations of children too.

Keywords: vitamin D, prediction, deficiency, insufficiency, children

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 BITAMINΗ D: βιολογικές δράσεις, πηγές, μεταβολισμός, έλλειψη, τοξικότητα

1.1.1 Βιολογικές δράσεις Βιταμίνης D

Από τις αρχές του εικοστού αιώνα, έχει αναγνωριστεί ο σημαντικός ρόλος της βιταμίνης D (γνωστή και ως καλσιφερόλη) στη φυσιολογική σκελετική ανάπτυξη και την ανθεκτικότητα των οστών. Σε αυτό συνέβαλε η ανακάλυψη ότι η ραχίτιδα, μία νόσος της παιδικής ηλικίας που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών, μπορεί να προληφθεί με τον προερχόμενο από τη διατροφή λιποδιαλυτό παράγοντα D ή με την έκθεση του σώματος στην υπεριώδη ακτινοβολία. Δεδομένου ότι η έμφαση δόθηκε στο διαιτητικό παράγοντα, κάθε ουσία με θεραπευτική δράση έναντι της ραχίτιδας χαρακτηρίζεται ως βιταμίνη D.

Όσον αφορά τη δομή, η υπό εξέταση βιταμίνη προέρχεται από ένα στεροειδές και θεωρείται ότι είναι σεκοστεροειδές δεδομένου ότι ένας από τους τέσσερις δακτυλίους της είναι σπασμένος. Επιπλέον, η βιταμίνη αποτελείται από τρεις άθικτους δακτυλίους (A, C και D) με ένα άνοιγμα μεταξύ του ένατου και του δέκατου άνθρακα στο δακτύλιο B. Τέλος, λόγω της ευκαμψίας που παρουσιάζουν η βιταμίνη και οι μεταβολίτες της, μπορούν να αλληλεπιδρούν αποτελεσματικά με δεσμευτικές πρωτεΐνες. (Norman et al., 2002, Norman et al., 2001)

Οι δύο βασικές μορφές της εν λόγω βιταμίνης είναι η βιταμίνη D₂ (εργοκαλσιφερόλη) και η D₃ (χοληκαλσιφερόλη) που διαθέτουν διαφορετικές πλευρικές αλυσίδες. Συγκεκριμένα, η βιταμίνη D₂ διαθέτει διπλό δεσμό μεταξύ των ανθράκων στη θέση 22 και 23 καθώς και μεθυλομάδα στον άνθρακα που βρίσκεται στη θέση 24. Από την άλλη, η βιταμίνη D₃ διαθέτει μονό δεσμό μεταξύ των ανθράκων στη θέση 22 και 23 αλλά όχι μεθυλομάδα στον άνθρακα 24.

Βάσει ορισμένων μελετών, η βιταμίνη D₂ πιθανόν να είναι λιγότερο δραστική από την D₃ στο ανθρώπινο σώμα. (Houghton and Vieth, 2006) Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στο εν λόγω ερευνητικό πεδίο κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. (Holick et al., 2008) Οι βιταμίνες D₂ και D₃ παράγονται μέσω φωτόλυσης από την UVB ακτινοβολία σε μήκος κύματος 280-315 nm από πρόδρομα μόρια στερολών. Ορισμένα φυτά και μύκητες παράγουν βιταμίνη D₂ ενώ η D₃ συντίθεται από ζώα (π.χ. ψάρια, πτηνά, σπονδυλωτά) καθώς και από την επιδερμίδα. Οι δύο βασικές μορφές της βιταμίνης D που προέρχονται από τη

διατροφή απορροφώνται στο λεπτό έντερο. Η απορρόφησή τους εξαρτάται από την παρουσία λιπών στο έντερο καθώς τα τελευταία ενισχύουν την παραγωγή παγκρεατικής λιπάσης και χολικών οξέων. (Gilchrest, 2008)

Η καλσιτριόλη [1-25-(OH)₂-D₃], η ενεργή μορφή της βιταμίνης D, λειτουργεί ως στεροειδής ορμόνη, της οποίας όργανα-στόχοι είναι μεταξύ άλλων το έντερο, τα οστά, οι νεφροί, η καρδιά, οι μύες, ο εγκέφαλος, τα β-κύτταρα του παγκρέατος, το δέρμα, ο αιμοποιητικός ιστός καθώς και οι ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος. (Holick, 1990) Η έκφραση των κυτταρικών υποδοχέων στους διάφορους ιστούς πιθανόν να σχετίζεται με τα στάδια της κυτταρικής διαφοροποίησης. Παραδείγματος χάριν, η βιταμίνη D δύναται να επηρεάζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω προαγωγής της διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων σε μακροφάγα και μονοκύτταρα. Εναλλακτικά, έχει προταθεί αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις αποδειχθεί, ότι η εν λόγω βιταμίνη εμφανίζει και άλλες ιδιότητες με αποτέλεσμα να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόσληψη του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο στους μύες, διαδικασία που εξαρτάται από το ATP, αλλά και στη λειτουργία των β-κυττάρων για την έκκριση ινσουλίνης.

Ως ορμόνη, η κύρια δράση της καλσιτριόλης στο σώμα είναι να δρα μαζί με την ορμόνη του παραθυροειδούς (ParathyroidHormone, PTH) για τη ρύθμιση της ομοιόστασης της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο αίμα. Για τη ρύθμιση αυτή, η καλσιτριόλη και η PTH δρουν σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων είναι το έντερο, τα οστά και οι νεφροί. (de Boland and Norman, 1990)

Επιπρόσθετα, η καλσιτριόλη επηρεάζει την κυτταρική διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη σε μια ποικιλία διαφορετικών ιστών. Εν γένει, η ορμόνη προάγει την κυτταρική διαφοροποίηση. Για παράδειγμα, μεταξύ άλλων, η ορμόνη διεγείρει τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών και των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Σε απάντηση στις γονιδιακές επιδράσεις, ενεργοποιούνται οι οστεοβλάστες που προάγουν τον παράγοντα διαφοροποίησης οστεοκλαστών, που με τη σειρά του προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. (Norman et al., 2001) Η κυτταρική διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών σε οστεοκλάστες (διαδικασία διαμεσολαβούμενη από την καλσιτριόλη) οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών, προάγοντας έτσι την επαναρρόφηση των οστών και αυξάνοντας τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο πλάσμα. Κατά τη διάρκεια διαφόρων σταδίων διαφοροποίησης και πιθανόν πολλαπλασιασμού των οστικών κυττάρων, ένας άλλος μεταβολίτης της βιταμίνης, η 24,25-(OH)₂-D₃ ενεργοποιεί τη σύνθεση διαφόρων πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη διαμόρφωση και την επαναδιαμόρφωση των οστών. Στους οστεοβλάστες, η καλσιτριόλη ενεργοποιεί τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I και μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών, μεταξύ των

οποίων η οστεοποντίνη και η οστεοκαλσίνη, καθώς και οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, η κολλαγονάση και η αλκαλική φωσφατάση. (van Leeuwen et al., 2001)

Παρόλο που η καλσιτριόλη φαίνεται να διεγείρει τη διαφοροποίηση των κυττάρων, μειώνει τον πολλαπλασιασμό αυτών (συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, κερατινοκυττάρων και λεμφοκυττάρων). Ο πολλαπλασιασμός των μη φυσιολογικών εντερικών, λεμφικών, μαστικών και σκελετικών κυττάρων επίσης μειώνεται από τη βιταμίνη D. Ακόμη, η καλσιτριόλη δύναται να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Η ικανότητα της βιταμίνης D να διεγείρει τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων του δέρματος και ταυτόχρονα να μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την καθιστά δυνητικά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση ασθενειών του δέρματος. Οι προαναφερθείσες ιδιότητες της βιταμίνης D έχουν βρει εφαρμογές στη θεραπεία της ψωρίασης (ασθένεια του δέρματος που χαρακτηρίζεται από αύξηση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων και αδυναμία ταχείας διαφοροποίησης). Συγκεκριμένα, η υπό εξέταση βιταμίνη βοηθά στη μείωση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων που σχετίζεται με την ψωρίαση ενώ προάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων της επιδερμίδας. Κάποιες άλλες πιθανές χρήσεις της βιταμίνης D ή των αναλόγων της στη θεραπεία ασθενειών των οστών, του υπερπαραθυροειδισμού, του καρκίνου καθώς και άλλων καταστάσεων είναι υπό διερεύνηση.(Bikle, 1992)

1.1.2 Πηγές Βιταμίνης D

Η ηλιακή ακτινοβολία αποτελεί την κύρια πηγή της βιταμίνης D ενώ τα τρόφιμα εκείνα στα οποία περιέχεται ικανοποιητική ποσότητα της βιταμίνης είναι αρκετά περιορισμένα. Το μεγαλύτερο ποσοστό, λοιπόν, της κυκλοφορούσας στον οργανισμό μας βιταμίνης συντίθεται ενδογενώς μέσω έκθεσης του δέρματος στην B - υπεριώδη ακτινοβολία (UVB). Παρόλα αυτά, η σύνθεση της βιταμίνης επηρεάζεται από το χρώμα του δέρματος (π.χ. ανοιχτόχρωμοι πληθυσμοί παράγουν πολύ πιο εύκολα βιταμίνη D), την ένδυση, τη χρήση αντηλιακού, το γεωγραφικό πλάτος, την εποχή, τον χρόνο που περνάμε εντός και εκτός σπιτιού, το βαθμό αστικοποίησης, τη μόλυνση του αέρα κ.ά.(Holick, 2004, Misra et al., 2008) Πρόσφατα δεδομένα επίσης δείχνουν ότι η UVB ακτινοβολία σταδιακά μειώνεται από το 2007 στην Ευρώπη, τον Καναδά και την Ιαπωνία, γεγονός το οποίο πιθανόν εντείνει τον κίνδυνο έλλειψης/ή και ανεπάρκειας της βιταμίνης σε παγκόσμιο επίπεδο. (Zerefos et al., 2012)

Διαιτητικά, η βιταμίνη D παρέχεται κυρίως από τρόφιμα ζωικής προέλευσης και συγκεκριμένα από συκώτι, βοδινό, μοσχάρι, αυγά καθώς και από γαλακτοκομικά προϊόντα (π.χ. γάλα, τυρί, βούτυρο) και από ορισμένα ψάρια (π.χ. ρέγκα, σολομός, τόνος, σαρδέλα). Στις Ηνωμένες

Πολιτείες ορισμένα τρόφιμα όπως το γάλα και η μαργαρίνη είναι εμπλουτισμένα με την εν λόγω βιταμίνη. Η προερχόμενη από τη διατροφή βιταμίνη είναι σταθερή ουσία με αποτέλεσμα να μην παρουσιάζονται σημαντικές απώλειες όπως κατά το μαγείρεμα, την αποθήκευση ή γενικότερα την επεξεργασία των τροφίμων. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι κύριες διαιτητικές πηγές της βιταμίνης.

Πίνακας 1. Κύριες διαιτητικές πηγές της βιταμίνης D

Τρόφιμα	Περιεκτικότητα (µg/100g)
Εμπλουτισμένα	
Γάλα	0,8-1,3
Μαργαρίνη	8,0-1-,0
Μη εμπλουτισμένα	
Βούτυρο	0,3-2,0
Γάλα	<1,0
Τυρί	<1,0
Συκώτι	0,5-4,0
Ψάρια*	5,0-40,0

*Λιπαρά ψάρια όπως ρέγκα, σολομός, σαρδέλες και τόνος

Σε αυτό το σημείο, πρέπει να επισημανθεί, ότι τα περισσότερα από τα τρόφιμα που αποτελούν πηγές της βιταμίνης D δεν καταναλώνονται συχνά σε επαρκείς ποσότητες από τα παιδιά. Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μην διασφαλίζεται η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης από τη συγκεκριμένη ομάδα του πληθυσμού. (Braegger et al., 2013, Misra et al., 2008)

Στα φυτά, ένα συχνά απαντώμενο στεροειδές, η εργοστερόλη, μπορεί να ενεργοποιηθεί με την ακτινοβολία για να σχηματισθεί η εργοκαλσιφερόλη (που ονομάζεται και βιταμίνηD₂ ή ερκαλσιόλη). Η εργοκαλσιφερόλη είναι η πιο συχνή μορφή βιταμίνης D που πωλείται στο εμπόριο. Στα ζώα δεν συναντάται η εργοστερόλη, αλλά ένα άλλο στεροειδές, η 5,7-χοληστραδιενόλη, η οποία κοινώς καλείται 7-δεϋδρο-χοληστερόλη και η οποία απαντάται τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο. Η 7-δεϋδρο-χοληστερόλη συντίθεται στους σμηγματογόνους αδένες του δέρματος, εκκρίνεται στην επιφάνεια της επιδερμίδας και μπορεί να επαναρροφηθεί στις διάφορες στοιβάδες του δέρματος όπου κατανέμεται ομοιόμορφα. Η ύπαρξη συζευγμένου συστήματος διπλών δεσμών (πέντε έως επτά) στο δακτύλιο B της 7-δεϋδρο-χοληστερόλης επιτρέπει την απορρόφηση ειδικών μηκών κύματος φωτός που βρίσκονται στο εύρος του

υπεριώδους. Έτσι, κατά την έκθεση στο ηλιακό φως, ένα μέρος από τα αποθέματα της 7-δεϋδρο-χοληστερόλης της επιδερμίδας μετατρέπονται σε προβιταμίνη D₃ (γνωστή και ως προκαλσιφερόλη). Επιπρόσθετα, η λουμιστερόλη παράγεται από την 7-δεϋδρο-χοληστερόλη υπό την παρουσία υπεριώδους ακτινοβολίας, ενώ η ταχυστερόλη παράγεται από την περαιτέρω επίδραση της ακτινοβολίας στην προβιταμίνη D₃. Ένα μεγάλο ποσοστό της προβιταμίνης D₃ ισομερίζεται με τη βοήθεια θερμότητας μέσα σε δύο με τρεις μέρες σε βιταμίνη D₃, η οποία καλείται επίσης και χοληκαλσιφερόλη ή καλσιόλη.

Η χοληκαλσιφερόλη διαχέεται από το δέρμα στο αίμα και η μεταφορά στο αίμα γίνεται με τη βοήθεια μιας μεταφορικής α-2 σφαιρίνης που προσδένει τη βιταμίνη D (D-Binding Protein, DBP) (καλούμενη επίσης και τρανσκαλσιφερίνη) και η οποία συντίθενται στο ήπαρ. Ούτε η λουμιστερόλη ή η ταχυστερόλη, αλλά ούτε και η προβιταμίνη D₃ έχουν μεγάλη συγγένεια με την DBP. Έτσι, αντί να εισέρχονται στο αίμα, αποβάλλονται κατά τη διάρκεια ανανέωσης του δέρματος. (Gropper et al., 2005)

1.1.3 Μεταβολισμός Βιταμίνης D

Οι βιταμίνες D₂ και D₃ είναι και οι δύο αδρανείς προορμόνες που δεσμεύονται με την πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D προκειμένου να μεταφερθούν στο ήπαρ όπου και μετατρέπονται σε 25-υδροξυ-βιταμίνη D [25-(OH)D] με τη βοήθεια του ενζύμου 25-υδροξυλάση. Η 25-υδροξυ-βιταμίνη D υφίσταται περαιτέρω υδροξυλίωση από το ένζυμο 1α-υδροξυλάση στους νεφρούς προκειμένου να μετατραπεί στον ενεργό μεταβολίτη 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D [1,25-(OH)D]. Η δεύτερη αυτή υδροξυλίωση ρυθμίζεται από τις συγκεντρώσεις του ασβεστίου και του φωσφόρου μέσω της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). Η 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D είναι ο ενεργός μεταβολίτης που εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου. (Braegger et al., 2013)

Η υδροξυλίωση της καλσιτριόλης στον άνθρακα 24 παράγει το μεταβολίτη 1,24,25-(OH)₃-D₃, ο οποίος μπορεί να οξειδωθεί περαιτέρω σε 1,25-(OH)₂-24-οξο-D₃. Οι αντιδράσεις που ακολουθούν και στις οποίες γίνεται διάσπαση της πλευρικής αλυσίδας, οδηγούν στο σχηματισμό του καλσιτροϊκού οξέος.

Ορισμένοι άλλοι μεταβολίτες της βιταμίνης παράγονται μετά από υδροξυλίωση και οξείδωση. Οι εν λόγω μεταβολίτες μπορούν να συζευχθούν και στη συνέχεια να απεκκριθούν, κυρίως στη χολή. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταβολιτών της βιταμίνης (πάνω από 70%) απεκκρίνεται στα κόπρανα, ενώ ένα μικρότερο στα ούρα. (Gropper et al., 2005)

1.1.4 Έλλειψη Βιταμίνης D

Σε βρέφη και παιδιά, έλλειψη της βιταμίνης D οδηγεί σε ραχίτιδα. Η ραχίτιδα είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από έλλειψη επιμετάλλωσης των οστών. Στα βρέφη που χαρακτηρίζονται από έλλειψη της βιταμίνης, ο επιφυσιτικός χόνδρος συνεχίζει να μεγαλώνει, χωρίς να αντικαθίσταται από οστική θεμέλια ουσία και ανόργανα συστατικά. Οι επιπτώσεις αυτές είναι κατά κύριο λόγο ορατές στους καρπούς, τους αγκώνες και τα γόνατα δεδομένου ότι μεγεθύνονται. Τα μακριά οστά των ποδιών σχηματίζουν κυρτώματα και τα γόνατα γίνονται βλαισά με την έναρξη δραστηριοτήτων όπου μεταφέρεται το σωματικό βάρος, όπως το περπάτημα. Ακόμη, η σπονδυλική στήλη κυρτώνει και παρατηρούνται δυσμορφίες στην πυελική και θωρακική χώρα. Στις εν λόγω παραμορφώσεις, περιλαμβάνονται ραχιτικές κομβολογιοειδείς δομές, που χαρακτηρίζονται από πλευροχονδρικές παρυφές στην περιοχή των αρθρώσεων των πλευρών και των χόνδρων.(Groppe et al., 2005)

Στον εφηβικό πληθυσμό, μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου, που με τη σειρά της δύναται να οδηγήσει σε οστική απώλεια ακόμη και χωρίς συμπτώματα οστεομαλακίας.(Lamberg-Allardt and Viljakainen, 2008, Scharla, 1998, Stoffman and Gordon, 2009) Απότοκα, σε ορισμένες μελέτες έχει προκύψει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και της οστικής πυκνότητας σε εφήβους.(Cranney et al., 2008, Lehtonen-Veromaa et al., 2002) Τέλος, ανεπαρκή επίπεδα της εν λόγω βιταμίνης σε εφήβους έχουν συσχετιστεί με ασθένειες όπως ο διαβήτης, η πολλαπλή σκλήρυνση καθώς και ο καρκίνος.(Gordon et al., 2004, Stoffman and Gordon, 2009)

Όσον αφορά τους ενήλικες, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με ελαττωματική επιμετάλλωση, γνωστή και ως οστεομαλακία. Τα προβλήματα κατά τη διαδικασία της επιμετάλλωσης είναι αποτέλεσμα αλλαγών στην απορρόφηση και έκκριση του ασβεστίου καθώς και του φωσφόρου.

Εν γένει, η φυσική έκθεση στο ηλιακό φως διατηρεί επαρκή επίπεδα της βιταμίνης D για τους περισσότερους πληθυσμούς στον κόσμο. Παρόλα αυτά, άτομα με μειωμένη έκθεση στον ήλιο μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για έλλειψη της βιταμίνης.(Groppe et al., 2005)Επιπρόσθετα, ορισμένες ασθένειες και καταστάσεις μπορεί να συνδέονται με έλλειψη της εν λόγω βιταμίνης. Συγκεκριμένα, οι ηλικιωμένοι αποτελούν μια ομάδα του πληθυσμού που συχνά εμφανίζει ανεπαρκή πρόσληψη της βιταμίνης D και συνήθως εκτίθενται και λιγότερο στο ηλιακό φως. Ακόμη, το γήρας μειώνει τη σύνθεση χοληκαλσιφερόλης στο δέρμα καθώς και την

ενεργοποίηση της 1-υδροξυλάσης των νεφρών σε απόκριση στην παραθορμόνη. (MacLaughlin and Holick, 1985)

Μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης D είναι πιθανό να παρουσιαστεί και σε νόσους στις οποίες παρατηρείται δυσαπορρόφηση λίπους με χαρακτηριστικά παραδείγματα την τροπική ιδιοπαθή στεατόρροια και τη νόσο Crohn. Ακόμη, νοσήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία του παραθυροειδούς αδένος, του ήπατος ή/και των νεφρών, οδηγούν σε μειωμένη σύνθεση της ενεργούς μορφής της βιταμίνης D. Άτομα που λαμβάνουν αντισπασμωδική θεραπεία μπορεί να παρουσιάσουν μειωμένη απόκριση στη βιταμίνη καθώς και προβλήματα στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Τέλος, τα βρέφη μπορεί να κινδυνεύουν από έλλειψη, δεδομένου ότι το ανθρώπινο γάλα είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε βιταμίνη D και η έκθεση των βρεφών στο ηλιακό φως είναι συνήθως πολύ μικρή. (Gropper et al., 2005)

1.1.5 Τοξικότητα Βιταμίνης D

Παρόλο που η υπερβολική έκθεση στο ηλιακό φως αποτελεί έναν από τους πρωταρχικούς παράγοντες κινδύνου στην ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος, δεν υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας από την υπερπαραγωγή ενδογενούς χοληλακσιφερόλης. Η εκτεταμένη ακτινοβολία με υπεριώδες φως σε ολόκληρο το σώμα γενικά αυξάνει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας 25-(OH)-D₃ στα 40 έως 80 ng/ml. Επίπεδα μεγαλύτερα από 160 ng/ml έχουν συσχετιστεί με πιθανή τοξικότητα. (1997, Holick, 1990) Η φωτοχημεία είναι εκείνη που ρυθμίζει κατάλληλα την παραγωγή της βιταμίνης D₃ στην επιδερμίδα, προστατεύοντας με αυτό τον τρόπο τα άτομα που εκτίθενται υπερβολικά στο ηλιακό φως από την εμφάνιση τοξικότητας από τη βιταμίνη. (Webb and Holick, 1988)

Η εξωγενής, διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D είναι πιθανό να προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις στην περίπτωση που η πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από τις αντίστοιχες συστάσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η υπερβολική διαιτητική πρόσληψη της εν λόγω βιταμίνης οδηγεί σε απορρόφηση και ενσωμάτωση αυτής στα χυλομικρά, τα υπολείμματα των οποίων μεταφέρουν τη βιταμίνη στο ήπαρ. Εκεί πραγματοποιείται υδροξυλίωση της βιταμίνης στη θέση 25 και απελευθέρωση αυτής στο αίμα. Παρόλο που η αποτελεσματικότητα της 25-υδροξυλάσης μειώνεται όταν η βιταμίνη βρίσκεται σε αφθονία, η δράση του ενζύμου αυτού δε ρυθμίζεται ιδιαίτερα αποτελεσματικά, και επομένως είναι δυνατή η παραγωγή υπερβολικά μεγάλων ποσοτήτων του υδροξυλιωμένου μεταβολίτη της βιταμίνης κατά τη διατροφική πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων αυτής. Η καλσιδιόλη σε υψηλές συγκεντρώσεις δύναται να διεγείρει κάποιες δράσεις που ενεργοποιούνται και από την καλσιτριόλη.

Δόσεις των 1000 IU/ημέρα βιταμίνης D για μερικούς μήνες έχουν ως αποτέλεσμα την υπερασβεσταιμία, με πιθανή ασβεστοποίηση μαλακών ιστών (ασβέστωση), όπως οι νεφροί, η καρδιά, οι πνεύμονες και τα αγγεία. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπερφωσφοραιμία, υπέρταση, ανορεξία, ναυτία, αδυναμία, πολουρία, πολυδιψία, αζωθαιμία, νεφρολιθίαση, νεφρική ανεπάρκεια και σε μερικές περιπτώσεις θάνατο. Το ανώτατο επίπεδο ανεκτής πρόσληψης έχει οριστεί στα 50 μg (2000 IU) ημερησίως. (1997)

1.2 Ορισμός έλλειψης βιταμίνης D

Οι συγκεντρώσεις της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό θεωρούνται επί του παρόντος ο καλύτερος δείκτης αξιολόγησης των επιπέδων της βιταμίνης στον οργανισμό, όπως προκύπτουν από τη διατροφική πρόσληψη και την υποδόρια σύνθεση αυτής. (Ross, 2011) Από την άλλη, η 1,25-υδροξυ-βιταμίνη D, που αποτελεί την ενεργό μορφή της βιταμίνης, δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη των επιπέδων αυτής, δεδομένου ότι έχει σύντομο χρόνο ημιζωής και επιπλέον επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες εκτός από τη διατροφική πρόσληψη, όπως για παράδειγμα από τα επίπεδα της παραθορμόνης. Κατ' επέκταση, τα επίπεδα της 1,25-υδροξυ-βιταμίνης D είναι πιθανό να είναι φυσιολογικά ή/και αυξημένα επί έλλειψης της βιταμίνης λόγω δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού.

Λόγω ύπαρξης περιορισμένων δεδομένων αναφορικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό με κλινικές εκβάσεις, καθίσταται δύσκολος ο προσδιορισμός ενός κατωφλίου έλλειψης για την υπό αναφορά βιταμίνη. Παρόλο, λοιπόν, που όλοι οι επιστημονικοί φορείς συμφωνούν ως προς τον σημαντικό ρόλο που επιτελεί η βιταμίνη D στη διατήρηση της οστικής υγείας, δεν έχουν ταυτιστεί ως προς το ποια είναι τα επίπεδα της βιταμίνης κάτω από τα οποία θα εμφανιστούν συμπτώματα έλλειψης ή/και ανεπάρκειας. Οι περισσότεροι οργανισμοί (Braegger et al., 2013, Misra et al., 2008, Wind et al., 2008) συνηγορούν ότι συγκέντρωση 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό ≥ 50 nmol/l για τα παιδιά, αποτελεί ένα ασφαλές κατώφλι. (Greer, 2008, Ross, 2011) Συγκεκριμένα, βάσει των πρόσφατων ορισμών του αμερικανικού Ινστιτούτου Ιατρικής (IOM) σχετικά με τις διατροφικές προσλήψεις αναφοράς, άτομα με συγκέντρωση 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό κάτω από 30 nmol/l βρίσκονται σε κίνδυνο έλλειψης, ενώ συγκεντρώσεις ίσες με 40 και 50 nmol/l αντιστοιχούν στη συγκέντρωση που απαιτείται για τη διατήρηση οστικής υγείας του 50% και του 97,5% αντίστοιχα πληθυσμού παιδιών ηλικίας άνω του ενός έτους. Επιπρόσθετα, επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό μικρότερα των 25 nmol/l, κατώφλι που συχνά χρησιμοποιείται στην Ευρώπη, υποδηλώνουν έλλειψη βιταμίνης D καθώς σχετίζονται με εμφάνιση οστικής νόσου. (Dudek, 2006, Dudek, 2007) Συγκεκριμένα, όσον αφορά

βρέφη και παιδιά, το προαναφερθέν εύρος συγκεντρώσεων ($< 25 \text{ nmol/l}$) έχει συσχετιστεί με εμφάνιση ραχίτιδας. Ωστόσο, τα βρέφη και τα παιδιά που αντιμετωπίζουν την εν λόγω κλινική κατάσταση, λαμβάνουν ασβέστιο στα πλαίσια της θεραπευτικής τους αγωγής. (Lips, 2004) Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να επηρεάζονται τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D αυτών, τα οποία μπορούν να φτάσουν σε συγκέντρωση έως και ίση με 50 nmol/l . (Majid Molla et al., 2000) Επιπλέον, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας, τιμές 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού μικρότερες των 50 nmol/l , υποδηλώνουν ανεπάρκεια της βιταμίνης. (Holick et al., 2011) Είναι εμφανής, λοιπόν, η δυσκολία καθορισμού ενός αξιόπιστου κατώφλιου ανεπάρκειας αλλά και έλλειψης για την 25-υδροξυ-βιταμίνη D στον ορό. (Braegger et al., 2013) Ακόμη, επίπεδα μικρότερα των 10 nmol/l έχουν συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου για ραχίτιδα και οστεομαλακία καθώς και αύξηση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά και διάφορες μορφές καρκίνου. (Binkley et al., 2004, Bischoff-Ferrari, 2010, Carter et al., 2004a, Carter et al., 2004b, Lips et al., 1999, Valtuena et al., 2011a) Τέλος, πρόσφατα έχει προταθεί το κατώφλι των 75 nmol/l για τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η επίδραση της εν λόγω βιταμίνης στον μεταβολισμό του ασβεστίου, των οστών αλλά και των μυών. (Holick et al., 2011) Από όλα τα παραπάνω, καθίσταται πρόδηλο ότι δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί ένα ιδανικό κατώφλι για τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό, στο οποίο να συγκλίνουν όλοι οι διεθνείς οργανισμοί. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκή στοιχεία που να συνηγορούν ότι επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στον ορό μεγαλύτερα των 75 nmol/l σχετίζονται με πρόσθετα οφέλη για την υγεία των οστών αλλά και άλλους δείκτες υγείας. (Wind et al., 2008)

1.2.1 Κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκής Εταιρεία Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) αναφορικά με τη Βιταμίνη D

Μετά την παράθεση των κατωφλίων που έχουν οριστεί από διάφορους οργανισμούς για τη βιταμίνη D, παρουσιάζονται παρακάτω οι συστάσεις για αυτήν σε ευρωπαϊκό επίπεδο, όπως προτάθηκαν από την ESPGHAN το 2013 (Braegger et al., 2013).

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

1. Τιμή 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού μεγαλύτερη των 50 nmol/l προτείνεται να χρησιμοποιείται σαν δείκτης επάρκειας, ενώ τιμή μικρότερη των 25 nmol/l σαν δείκτης σοβαρής ανεπάρκειας της βιταμίνης.

2. Όλα τα βρέφη θα πρέπει να λαμβάνουν από στόματος συμπλήρωμα της βιταμίνης στην ποσότητα των 400 IU ημερησίως. Οι παιδίατροι αλλά και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενθαρρύνουν τη συμπληρωματική χορήγηση.
3. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA), το ανώτατο όριο ασφαλούς πρόσληψης της βιταμίνης έχει οριστεί στα 1000 IU ημερησίως για τα βρέφη, στα 2000 για παιδιά ηλικίας ενός έως δέκα ετών και στα 4000 για παιδιά και εφήβους έντεκα έως δεκαεπτά ετών.
4. Υγιή παιδιά και έφηβοι θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ακολουθούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής, ο οποίος σχετίζεται με το να έχουν φυσιολογικό Δείκτη Μάζας Σώματος, να ακολουθούν μία υγιεινή διατροφή που θα εμπεριέχει τρόφιμα που αποτελούν πηγές της βιταμίνης D (π.χ. ψάρια, αυγά, γαλακτοκομικά προϊόντα) καθώς και να πραγματοποιούν επαρκείς υπαίθριες δραστηριότητες που σχετίζονται με έκθεση στον ήλιο.
5. Για παιδιά μεγαλύτερα του ενός έτους που δεν πληρούν τις παραπάνω προδιαγραφές και χαρακτηρίζονται από κίνδυνο ανεπάρκειας της βιταμίνης, πιθανόν να χρειάζεται συμπληρωματική χορήγηση αυτής.
6. Οι εκάστοτε εθνικές αρχές πρέπει να υιοθετούν πολιτικές με στόχο τη βελτίωση των επιπέδων της βιταμίνης D μέσω υιοθέτησης μέτρων, όπως οι διατροφικές συστάσεις, ο εμπλουτισμός ορισμένων τροφίμων, η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης καθώς και η συνετή έκθεση στον ήλιο.

1.3. Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D

1.3.1 Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D παγκόσμια

Η ανεπάρκεια αλλά και η έλλειψη της βιταμίνης D αποτελούν πλέον ένα πρόβλημα παγκόσμιας εμβέλειας.(American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin, 2014, Daly et al., 2012, Fields et al., 2011, Fischer et al., 2008, Ganji et al., 2012, Gonzalez-Gross et al., 2012, Greene-Finestone et al., 2011, Hossein-nezhad and Holick, 2013, Merewood et al., 2010, Nesby-O'Dell et al., 2002, Pludowski et al., 2013, Sacheck et al., 2011, Shivane et al., 2011, van Schoor and Lips, 2011, Zhang and Naughton, 2010, Zhu et al., 2012) Γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, άτομα με σκούρο χρώμα δέρματος, παχύσαρκα παιδιά και ενήλικες καθώς και άτομα που δεν εκτίθενται επαρκώς στον ήλιο, βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανεπάρκεια ή και έλλειψη της εν λόγω βιταμίνης. (Holick et al., 2011, Hossein-nezhad and Holick, 2013, Nesby-O'Dell et al., 2002)

Στα πλαίσια προοπτικής μελέτης, που διεξήχθη στη Βοστώνη, σε 40 εγκυμονούσες που προσλάμβαναν κατά μέσο όρο 600 IU της βιταμίνης καθημερινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους [ποσότητα που αντιστοιχεί στο RDA για τη βιταμίνη D σύμφωνα με το Ινστιτούτο Ιατρικής της Αμερικής (IOM) για όλους τους ενήλικες έως 70 ετών και για τις εγκύους], τα ποσοστά ανεπάρκειας της βιταμίνης (25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού < 20 nmol/l) για τις μητέρες άγγιζαν το 76% ενώ για τα νεογνά το 81%. (Lee et al., 2007) Ανεπάρκεια της υπό εξέταση βιταμίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχει συσχετιστεί με εμφάνιση προεκλαμψίας και ανάγκη για πραγματοποίηση καισαρικής τομής, με συριγμό για το βρέφος (Camargo et al., 2007, Holick et al., 2011, Hossein-nezhad and Holick, 2013, Merewood et al., 2009, Ullah et al., 2013) καθώς και με εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία (Boyle et al., 2017). Οι περισσότερες γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά στην Κίνα, την Ινδία, τη Μέση Ανατολή, την κεντρική και τη νότια Αμερική καθώς και την Αφρική δεν λαμβάνουν κάποια προγεννητική βιταμίνη η οποία περιέχει συνήθως 400-600 IUs βιταμίνης D. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι ποσότητα βιταμίνης D ημερησίως ίση με 600 IUs δεν είναι επαρκής προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού άνω των 20 ng/ml, γίνεται κατανοητή η ύπαρξη πληθώρας αναφορών παγκοσμίως που τονίζουν τον κίνδυνο υποβιταμίνωσης D για τις μέλλουσες μητέρες ακόμα και αν λαμβάνουν κάποιο σκεύασμα προγεννητικής βιταμίνης. Συγκεκριμένα, σε ορισμένες χώρες, το ποσοστό ανεπάρκειας της εν λόγω βιταμίνης στις εγκυμονούσες φτάνει έως και εκατό τοις εκατό. (Hossein-nezhad and Holick, 2013)

Όσον αφορά τον παιδικό πληθυσμό, τα περιστατικά ανεπάρκειας αλλά και έλλειψης της βιταμίνης παρουσιάζουν αυξητική τάση σε παγκόσμια κλίμακα. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός, ότι ακόμη και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής όπου εφαρμόζεται η πρακτική του εμπλουτισμού ορισμένων τροφίμων με τη βιταμίνη (γάλα, ορισμένοι χυμοί, δημητριακά), 50% των παιδιών ηλικίας 1-5 ετών και 70% παιδιών ηλικίας 6-11 ετών παρουσιάζουν επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού μικρότερα των 30 nmol/l. (Kumar et al., 2009) Ανάμεσα στους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με αυτά τα υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας της βιταμίνης, ανήκουν η χρήση αντηλιακού κατά την έκθεση στον ήλιο καθώς και η αυξημένη επίπτωση των περιστατικών παχυσαρκίας στον παιδικό πληθυσμό. (Looker et al., 2011) Υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης έχουν καταγραφεί στην Ευρώπη, την Κίνα, την Ινδία, τη Μέση Ανατολή και τη Νότια Αμερική, όπου δεν πραγματοποιείται εμπλουτισμός τροφίμων με τη βιταμίνη D. (Daly et al., 2012, Fischer et al., 2008, Gonzalez-Gross et al., 2012, Hossein-nezhad and Holick, 2013, Pludowski et al., 2013, van Schoor and Lips, 2011, Zhu et al., 2012)

Επιπρόσθετα, έχει υπολογιστεί ότι περίπου το 30% των παιδιών και το 60% των ενηλίκων παρουσιάζουν ανεπάρκεια ή/και έλλειψη στην εν λόγω βιταμίνη σε παγκόσμιο επίπεδο. Ακόμη και στην Αυστραλία, που είναι μια χώρα με υψηλά ποσοστά ηλιοφάνειας, το 31% των ενηλίκων (22% άντρες και 39% γυναίκες) χαρακτηρίζεται από επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού μικρότερα των 30 ng/ml. (Daly et al., 2012)

Διαφαίνεται, λοιπόν, ότι η ανεπάρκεια αλλά και η έλλειψη της βιταμίνης D αποτελούν ένα πρόβλημα που αντιμετωπίζουν παιδιά, έφηβοι και ενήλικες σε παγκόσμιο επίπεδο (Vierucci et al., 2017). Απότοκα, η εύκολη και γρήγορη αξιολόγηση των επιπέδων αυτής μέσω ενός κατάλληλα σχεδιασμένου ερωτηματολογίου που θα είναι ικανό να προβλέπει έλλειψη ή ανεπάρκεια της εν λόγω βιταμίνης, αποτελεί έναν μη επεμβατικό και ανέξοδο τρόπο αξιολόγησης των επιπέδων αυτής.(Cairncross et al., 2017)

1.3.2 Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D σε ευρωπαϊκό επίπεδο

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας (Holick, 2008), με άμεσο αλλά και έμμεσο κόστος για την Ευρώπη που εκτιμάται ότι θα κυμανθεί σε εκατοντάδες δισεκατομμύρια ευρώ στο εγγύς μέλλον. Χαρακτηριστικά, αύξηση των μέσων επιπέδων της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού έως και 40 ng/ml έχει συσχετιστεί με θετική επίδραση στη μείωση της οικονομικής επιβάρυνσης που προκαλείται από την εν λόγω διατροφική ανεπάρκεια σε ευρωπαϊκό επίπεδο.(Grant et al., 2009)Στα πλαίσια μελέτης που διεξήχθη σε δεκατρείς ευρωπαϊκές χώρες (Ελλάδα, Γερμανία, Βέλγιο, Γαλλία, Ουγγαρία, Ιταλία, Σουηδία, Αυστρία, Ισπανία, Δανία, Νορβηγία, Ιρλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο), ένα ποσοστό της τάξης του 13% ενός συνόλου 55.844 ατόμων, είχε συγκεντρώσεις 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού μικρότερες των 30 nmol/L. Κατώφλι έλλειψης της βιταμίνης για την εν λόγω μελέτη τέθηκαν συγκεντρώσεις μικρότερες των 50 nmol/L. Βάσει αυτού, ο επιπολασμός έλλειψης της βιταμίνης βρέθηκε ίσος με 40,4%.Επιπλέον, βάσει κατηγοριοποίησης του υπό μελέτη πληθυσμού ανά ηλικιακή ομάδα, αναδείχθηκε ένας μεγαλύτερος κίνδυνος για έλλειψη από τους εφήβους. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός έλλειψης της βιταμίνης ήταν της τάξης του 12-40% για εφήβους ηλικίας δεκαπέντε έως δεκαοκτώ ετών, 4-7% για παιδιά ενός έως δεκατεσσάρων ετών, 1-8% για ηλικιωμένους (άνω των εξήντα ένα ετών)και 9-24% για ενήλικες.(Cashman et al., 2016)

Εστιάζοντας αποκλειστικά στον παιδικό πληθυσμό της Ευρώπης, περιορισμένα είναι τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα αναφορικά με τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης D αλλά και τον επιπολασμό της ανεπάρκειας αυτής στην εν λόγω πληθυσμιακή ομάδα. Συγκεκριμένα, διάφορες μελέτες έχουν λάβει χώρα σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες (Δανία, Αγγλία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα,

Ιρλανδία, Ιταλία, Ολλανδία, Πολωνία, Ισπανία, Σουηδία και Τουρκία). (Akman et al., 2011, Andersen et al., 2005, Andersen et al., 2008, Das et al., 2006, Ginty et al., 2004, Grindulis et al., 1986, Guillemant et al., 2001, Lapatsanis et al., 2005, Lawson and Thomas, 1999, Lehtonen-Veromaa et al., 2002, Lippi et al., 2007, Ostergard et al., 2011, Rodriguez-Rodriguez et al., 2011, Stellinga-Boelen et al., 2007, Gracia-Marco et al., 2012, Filippou et al., 2016) Παρόλα αυτά, ορισμένες από αυτές είχαν πολύ μικρό δείγμα. Επιπρόσθετα, ο σχεδιασμός των μελετών αλλά και τα όρια που τέθηκαν ως κατώφλια έλλειψης της βιταμίνης δεν ήταν κοινά για όλες τις μελέτες. Κατ'έκταση, ο προσδιορισμός του επιπολασμού της ανεπάρκειας της υπό εξέταση βιταμίνης είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Ωστόσο, παρά την ύπαρξη περιορισμένων δεδομένων, είναι γεγονός ότι ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ευρωπαίων παιδιών και εφήβων πιθανόν να έχει ανεπάρκεια στη συγκεκριμένη βιταμίνη.(Braegger et al., 2013)

Στον παρακάτω πίνακα διαφαίνονται οι συγκεντρώσεις στον ορό των επιπέδων της 25-υδροξυ-βιταμίνης D από ορισμένες μελέτες σε χώρες της Ευρώπης:

Πίνακας 2: Μέσες τιμές επιπέδων 25-υδροξυ-βιταμίνης D στο αίμα σε παιδιά και εφήβους στην Ευρώπη

	Ηλικία (έτη)										
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Ερευνητές											
Lehtomen-Veromaa κ.συν. (1999)	Κορίτσια										
Φινλανδία(Lehtonen-Veromaa et al., 1999)	(1) ¹ 33,9 ± 13,9 nmol/l (2) ¹ 62,9 ± 15,0 nmol/l (καλοκαίρι) (3) ¹ 33,7 ± 11,4 nmol/l										
Guillemant κ.συν. (2001)					Αγόρια(1) ¹ 71,6±19,9nmol/l (καλοκαίρι) (2) ¹ 20,4±6,9nmol/l (χειμώνας) (3) ¹ 52,4±16,3nmol/l (καλοκαίρι) (4) ¹ 21,4±6,1nmol/l (χειμώνας)						
KonigyElmadfa κ.συν. (2000)		9,9 ± 6,1 nmol/l			9,2 ± 6,9 nmol/l			11,2 ± 8,1 nmol/l			
Aυστρία(Koenig and Elmadfa, 2000)											
Gregory κ.συν. (2000) Μεγάλη Βρετανία(Gregory et al., 2000)			Αγόρια: 56,7 ± 24,05 nmol/l Κορίτσια: 54,4 ± 23,52 nmol/l					Αγόρια: 56,7 ± 24,05 nmol/l Κορίτσια: 54,4 ± 23,52 nmol/l			
Bonofiglio κ.συν. (1999)			Κορίτσια 17,9 ± 1,1 ng/ml ² 44,75 ± 2,75 nmol/l ²⁺³ 23,2 ± 0,7 ng/ml ⁴ 58 ± 1,75 nmol/l ⁴⁺³								
Ιταλία(Bonofiglio et al., 1999)											
AndersenR. κ.συν. (2005) Βόρεια Ευρώπη(Andersen et al., 2005)				Κορίτσια 29,4 (20,3-38,3) nmol/l							

Οι συγκεντρώσεις 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού είναι εκφρασμένες είτε σαν Μέσος Όρος ± Τυπική Απόκλιση είτε σαν Μέσος Όρος¹ αριθμός αιμοληψίας. ² ομάδα κοριτσιών πριν την εμμηναρχή³ 1nmol/l = 0,4 ng/ml. ⁴ ομάδα κοριτσιών μετά την εμμηναρχή

Όπως προκύπτει από τον παραπάνω πίνακα, υψηλότερες τιμές για τη βιταμίνη D είχαν οι έφηβοι από τη Γαλλία, ενώ οι χαμηλότερες παρατηρήθηκαν στην αυστριακή μελέτη. Βάσει των κατωφλίων που χρησιμοποιήθηκαν (ποίκιλλαν από 15 nmol/l έως 25 nmol/l) αλλά και των γεωγραφικών διαφορών, τα ποσοστά έλλειψης της βιταμίνης κυμάνθηκαν από 13 έως 72% (Valtuna et al., 2011a)

Επιπρόσθετα, βάσει της πολυκεντρικής, συγχρονικής μελέτης HELENA στην οποία συμμετείχαν έφηβοι 12,5 έως 17,5 ετών από εννέα διαφορετικές χώρες (*Ελλάδα, Γερμανία, Βέλγιο, Γαλλία, Ουγγαρία, Ιταλία, Σουηδία, Αυστρία και Ισπανία*), ο επιπολασμός της υποβιταμίνωσης D (25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού < 75 nmol/l) άγγιζε το 80%. (Gonzalez-Gross et al., 2012)

Το φαινόμενο της υποβιταμίνωσης D, λοιπόν, είναι εμφανές σε ευρωπαϊκό επίπεδο, γεγονός που διεγείρει ανησυχία αλλά και καθιστά επιτακτική την υιοθέτηση μέτρων από τις αρχές της εκάστοτε χώρας, τα οποία θα συντελέσουν στη μείωση του επιπολασμού της εν λόγω διατροφικής ανεπάρκειας. Σε πανευρωπαϊκό επίπεδο, λοιπόν, θα πρέπει να εφαρμοστούν πολιτικές που θα διασφαλίζουν ότι η καθημερινή πρόσληψη της βιταμίνης στην πλειοψηφία του πληθυσμού είναι τέτοια, ώστε να αποφεύγονται φαινόμενα ανεπάρκειας αυτής. (Cashman et al., 2016)

1.3.2 Επιπολασμός ανεπάρκειας-έλλειψης βιταμίνης D στην Ελλάδα

Βάσει αναλύσεων που έχουν πραγματοποιηθεί στα πλαίσια της συγχρονικής μελέτης HealthyGrowth, στην οποία συμμετείχαν παιδιά ηλικίας 9 έως 13 ετών από τέσσερις νομούς της Ελλάδας (Αττική, Αιτωλοακαρνανία, Ηράκλειο Κρήτης και Θεσσαλονίκη) ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D (25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού < 50 nmol/l) βρέθηκε ίσος με 70,5% (Filippou et al., 2016). Το εν λόγω ποσοστό ανεπάρκειας της βιταμίνης είναι παρόμοιο αλλά και σε πολλές περιπτώσεις υψηλότερο από αντίστοιχα άλλων ευρωπαϊκών χωρών που αφορούν παιδικό και εφηβικό πληθυσμό (Palacios and Gonzalez, 2014, Prentice, 2008, Spiro and Buttriss, 2014, van Schoor and Lips, 2011), γεγονός που καθιστά επιτακτική την ανάγκη λήψης μέτρων σε πανελλήνιο επίπεδο προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των παιδιών που εμφανίζουν τη συγκεκριμένη ανεπάρκεια. Ακόμη, σε συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 178 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 18 ετών από αστικές περιοχές της βορειοδυτικής Ελλάδας, το 14% των παιδιών ηλικίας 3 έως 14 ετών και το 47% των εφήβων 15 έως 18 ετών χαρακτηρίζονταν από ανεπάρκεια της βιταμίνης (επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού < 25 nmol/l) κατά τη διάρκεια του χειμώνα (το καλοκαίρι οι τιμές της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού ήταν άνω των 25 nmol/l για όλους τους συμμετέχοντες). Ακόμη, λοιπόν, και σε μία ηλιόλουστη χώρα όπως η Ελλάδα, οι έφηβοι που ζουν σε αστικές περιοχές βρίσκονται σε κίνδυνο για έλλειψη της υπό εξέταση βιταμίνης κατά τη διάρκεια του χειμώνα. (Lapatsanis et al., 2005)

Τέλος, σε συγχρονική μελέτη που έλαβε χώρα στην Αθήνα και συγκεκριμένα στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα» και στην οποία συμμετείχαν 123 γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, το 20% αυτών είχαν ανεπάρκεια της βιταμίνης (επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού < 25 nmol/l) ενώ μετέπειτα στα νεογνά το ποσοστό ανεπάρκειας ήταν της τάξης

του 8%. Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης ,λοιπόν, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, θα έπρεπε να αποτελέσει στόχο των πολιτικών δημόσιας υγείας. Πρακτικές όπως αυτή του εμπλουτισμού τροφίμων πιθανόν να πρέπει να ληφθούν υπόψη. (Nicolaidou et al., 2006)

Εν κατακλείδι, τα υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας για τη βιταμίνη D εγείρουν την ανάγκη υιοθέτησης μέτρων όπως ο εμπλουτισμός τροφίμων, ακόμα και για μία ηλιόλουστη χώρα όπως η Ελλάδα (Lapatsanis et al., 2005).

1.4 Παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα της βιταμίνης D σε παιδιά/εφήβους στην Ευρώπη

1.4.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

Εποχή: Η επίδραση της εποχής στα επίπεδα της βιταμίνης D ευρωπαίων παιδιών και εφήβων έχει κατά καιρούς μελετηθεί από πληθώρα ερευνητών.(Valtuna et al., 2011a) Και σε γαλλική αλλά και σε αυστριακή μελέτη οι συγκεντρώσεις της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού διέφεραν σημαντικά το καλοκαίρι και το χειμώνα, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να παρατηρούνται το καλοκαίρι.(Gregory et al., 2000, Guillemant et al., 2001) Σε μελέτη που διεξήχθη στη Φινλανδία, ο επιπολασμός των παιδιών με υποβιταμίνωση D ήταν 5% χαμηλότερος το καλοκαίρι, λόγω μεγαλύτερης έκθεσης αυτών στον ήλιο. (Lehtonen-Veromaa et al., 1999) Βάσει της μελέτης HELENA, υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D τόσο για τα κορίτσια όσο και για τα αγόρια, παρατηρήθηκαν το φθινόπωρο λόγω της αυξημένης ηλιακής ακτινοβολίας στην οποία εκτέθηκαν τα παιδιά το καλοκαίρι, συγκριτικά με άλλες εποχές. Επιπρόσθετα, ο χειμώνας βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και για τα δύο φύλα.(Valtuna et al., 2013) Επιπλέον, στα πλαίσια της ίδιας μελέτης, παρατηρήθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης το χειμώνα για τους εφήβους από το Ηράκλειο της Κρήτης, γεγονός που δείχνει ότι ακόμα και οι μεσογειακές χώρες κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας για την εν λόγω βιταμίνη. (Gonzalez-Gross et al., 2012) Ακόμη, σε μελέτη που διεξήχθη στην Αμερική χρησιμοποιώντας σαν δείγμα παιδιά που ήταν είτε καυκάσια είτε από την Αμερική, ηλικίας 6 έως 12 ετών, η εποχή φάνηκε να αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα της συγκεκριμένης λιποδιαλυτής βιταμίνης και για τις δύο ομάδες παιδιών. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού τα επίπεδα της βιταμίνης ήταν υψηλότερα για τα καυκάσια παιδιά τόσο συγκρινόμενα με τα επίπεδα αυτών το χειμώνα όσο και με τα επίπεδα των παιδιών από Αμερική το χειμώνα αλλά και το καλοκαίρι.(Rajakumar et al., 2011) Στα πλαίσια ιταλικής μελέτης που είχε σαν δείγμα παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 21

ετών, ο κίνδυνος υποβιταμίνωσης D ήταν αυξημένος το χειμώνα και την άνοιξη και μειωμένος το καλοκαίρι και το φθινόπωρο. (Vierucci et al., 2014) Σε μία ακόμη ιταλική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2 έως 21 ετών, υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D παρατηρήθηκαν το καλοκαίρι συγκριτικά με τις άλλες εποχές. (Vieira et al., 2013) Σε μελέτη που διεξήχθη στην Κύπρο σε εφήβους 16 έως 18 ετών, τα επίπεδα της υπό εξέταση βιταμίνης ήταν υψηλότερα το καλοκαίρι, συγκριτικά με τον χειμώνα και την άνοιξη. (Kolokotroni et al., 2015) Επιπρόσθετα, σε ιταλική μελέτη στην οποία συμμετείχαν υιοθετημένα παιδιά από άλλες χώρες της Ευρώπης ηλικίας 0 έως 18 ετών, τα επίπεδα της λιποδιαλυτής βιταμίνης ήταν υψηλότερα το καλοκαίρι συγκριτικά με τις άλλες εποχές. (Chiappini et al., 2016) Ακόμη, σε μελέτη που έλαβε χώρα στη Δανία σε παιδιά ηλικίας 8 έως 11 ετών, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των μηνών Οκτωβρίου και Νοεμβρίου που πραγματοποιήθηκε η αιμοληψία. (Petersen et al., 2016) Τέλος, προέκυψε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης και της περιόδου από τον Δεκέμβριο έως το Μάιο που πραγματοποιήθηκε η αιμοληψία, σε βρετανική μελέτη στην οποία συμμετείχαν παιδιά και έφηβοι ηλικίας 4 έως 18 ετών. (Absoud et al., 2011)

Από τις παραπάνω μελέτες, προκύπτει ότι ο κίνδυνος υποβιταμίνωσης D είναι μειωμένος το καλοκαίρι και αυξημένος το χειμώνα. Επιλογικά, λοιπόν, η εποχή αποτελεί έναν μη τροποποιήσιμο παράγοντα που επηρεάζει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού σε παιδιά και εφήβους στην Ευρώπη. (Valtuna et al., 2013)

Ηλικία και στάδια ανάπτυξης κατά Tanner: Η επίδραση της ηλικίας και των σταδίων ανάπτυξης κατά Tanner έχει ερευνηθεί σε αρκετές μελέτες στις οποίες παρατηρείται μείωση των επιπέδων της βιταμίνης με την ηλικία και για τα δύο φύλα (Gregory et al., 2000, Koenig and Elmadfa, 2000), αν και σε βρετανική μελέτη με συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 15 ετών παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις στα επίπεδα της βιταμίνης (Gregory et al., 2000). Επιπλέον, σε ιταλική μελέτη προέκυψαν υψηλότερες συγκεντρώσεις 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού σε κορίτσια μετά την εμμηναρχή συγκριτικά με την ομάδα των κοριτσιών που δεν είχαν εμμηνόρροια. (Bonofiglio et al., 1999) Μία πιθανή εξήγηση για αυτό είναι η ύπαρξη υψηλότερων συγκεντρώσεων της δεσμευτικής πρωτεΐνης της βιταμίνης D στα κορίτσια μετά την εμμηναρχή, λόγω αύξησης των επιπέδων των οιστρογόνων. (Valtuna et al., 2011b)

Στα πλαίσια της μελέτης HELENA, στην οποία συμμετείχαν έφηβοι 12.5 έως 17.5 ετών, η ηλικία βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D. (Gonzalez-Gross et al., 2012) Από την άλλη, σε δανέζικη μελέτη με συμμετέχοντες ηλικίας 8 έως 11 ετών, η συσχέτιση προέκυψε αρνητική. (Petersen et al., 2016) Ακόμη, έφηβοι 14 έως 18 ετών βρίσκονταν σε υψηλότερο

κίνδυνο υποβιταμίνωσης D συγκριτικά με παιδιά ηλικίας 4 έως 8 ετών, βάσει βρετανικής μελέτης. (Absoud et al., 2011) Τέλος, η ηλικία βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της βιταμίνης, σε παιδιά από 6 ετών και άνω, όπως διαπιστώθηκε από ιταλική μελέτη. (Chiappini et al., 2016)

Από τα παραπάνω, καθίσταται πρόδηλη η ανάγκη περάτωσης περαιτέρω ερευνών γύρω από το εν λόγω γνωστικό πεδίο, προκειμένου να αποσαφηνιστεί η σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της ηλικίας.

Χώρα-Γεωγραφικό πλάτος: Οι διαφορές που πολλές φορές παρατηρούνται ανάμεσα στις χώρες της Ευρώπης αναφορικά με τις τιμές της υπό εξέταση βιταμίνης, είναι συχνά αποτέλεσμα διαφορετικού γεωγραφικού πλάτους. (Valtuna et al., 2011a) Σε μία σύγκριση μελετών από τη Φινλανδία, τη Γαλλία, την Αυστρία, τη Μεγάλη Βρετανία και την Ιταλία, υψηλότερες ήταν οι τιμές της βιταμίνης για τη Γαλλία (Guillemant et al., 2001) και χαμηλότερες για την Αυστρία (Koenig and Elmadfa, 2000). Σε μελέτη που έλαβε χώρα στην Ιταλία και στην οποία συμμετείχαν υιοθετημένα παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών, μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης παρατηρήθηκαν για αυτά που προέρχονταν από την Αιθιοπία, το Περού, την Ινδία, τη Βουλγαρία και τη Λιθουανία. (Chiappini et al., 2016) Ακόμη, βάσει της μελέτης HELENA, τα επίπεδα της βιταμίνης D και το γεωγραφικό πλάτος βρέθηκαν να συσχετίζονται αρνητικά. (Valtuna et al., 2013) Σε συμφωνία με τη μελέτη HELENA, μία βρετανική μελέτη έδειξε ότι νεαρά άτομα ηλικίας 4 έως 18 ετών που έμεναν σε περιοχές μεγαλύτερου γεωγραφικού πλάτους (53° - 59°), είχαν υψηλότερο κίνδυνο υποβιταμίνωσης D συγκριτικά με άτομα που έμεναν σε περιοχές μικρότερου γεωγραφικού πλάτους (50° - 53°) (Absoud et al., 2011). Διαφαίνεται, λοιπόν, ότι άτομα που μένουν σε χώρες μεγαλύτερου γεωγραφικού πλάτους πιθανόν να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο υποβιταμίνωσης D. Εν γένει, άτομα που κατοικούν σε περιοχές μεγαλύτερου γεωγραφικού πλάτους είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης το χειμώνα, δεδομένου ότι η ηλιακή ακτινοβολία τη συγκεκριμένη εποχή είναι μειωμένης ισχύος και άρα δε συμβάλλει στην παραγωγή ικανοποιητικών ποσοτήτων της βιταμίνης. (Holick et al., 2007)

Φυλή-Χρώμα δέρματος: Σε αρκετές μελέτες (Absoud et al., 2011, Kolokotroni et al., 2015, Petersen et al., 2016, Rajakumar et al., 2011, Bonilla et al., 2014) παρατηρείται αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μη καυκάσιας φυλής καθώς και του σκουρόχρωμου δέρματος, με τα επίπεδα της βιταμίνης D. Παρόλο που η ικανότητα για παραγωγή της βιταμίνης είναι παρόμοια μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων, τα άτομα με σκούρο χρώμα δέρματος χρειάζονται έξι έως δέκα φορές μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης στον ήλιο συγκριτικά με τα άτομα με ανοιχτό χρώμα δέρματος, προκειμένου να συνθέσουν την ίδια ποσότητα της βιταμίνης D₃. (Clemens et al., 1982)

Φύλο: Όσον αφορά την παράμετρο του φύλου, τα κορίτσια φαίνεται να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο υποβιταμίνωσης D όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες (Hill et al., 2008, Kolokotroni et al., 2015, Petersen et al., 2016). Πιθανόν, η μεγαλύτερου βαθμού ενασχόληση των αγοριών με τη φυσική δραστηριότητα να συνδέεται με μεγαλύτερο χρόνο έκθεσης αυτών στην ηλιακή ακτινοβολία και άρα να δικαιολογούνται τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D που παρουσιάζουν συγκριτικά με τα κορίτσια. (Rockell et al., 2005)

1.4.2 Κλινικοί παράγοντες

Υπέρβαρο – Παχυσαρκία: Στα πλαίσια μελετών που έχουν κατά καιρούς διεξαχθεί, έχει παρατηρηθεί μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και του Δείκτη Μάζας Σώματος και στα δύο φύλα. (Filippou et al., 2016, Lenders et al., 2009, Smotkin-Tangorra et al., 2007, Dong et al., 2010, Valtuena et al., 2013, Absoud et al., 2011, Gonzalez-Gross et al., 2012, Madsen et al., 2014, Pacifico et al., 2011, Vierucci et al., 2014, Vierucci et al., 2013) Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το υπέρβαρο και η παχυσαρκία επηρεάζει τα επίπεδα της βιταμίνης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. (Dong et al., 2010) Μία πιθανή εξήγηση αυτής της αρνητικής συσχέτισης είναι η απομόνωση της συγκεκριμένης λιποδιαλυτής βιταμίνης από το πλεονάζον βάρος. (Liel et al., 1988, Wortsman et al., 2000) Επιπρόσθετα, η περίπτωση αρνητικής ανατροφοδότησης των επιπέδων της 25-υδροξυ-βιταμίνης D από την 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D₃ λόγω παχυσαρκίας αποτελεί μία πιθανή εξήγηση (Bell et al., 1985). Ακόμη, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα τείνουν να έχουν μειωμένη σωματική δραστηριότητα που συχνά συνδέεται και με μειωμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, γεγονός που δικαιολογεί χαμηλότερα επίπεδα της υπό αναφορά λιποδιαλυτής βιταμίνης (Compston et al., 1981). Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που αφορούν παιδικό πληθυσμό και στις οποίες δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ του Δείκτη Μάζας Σώματος και της βιταμίνης D (Jago et al., 2006, Weng et al., 2007).

Καθίσταται πρόδηλη ,λοιπόν, η ανάγκη πραγματοποίησης περαιτέρω ερευνών γύρω από το συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο προκειμένου να αποσαφηνιστεί η ύπαρξη ή μη συσχέτισης μεταξύ υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και επιπέδων της συγκεκριμένης βιταμίνης.

Ινσουλινοαντίσταση: Στα πλαίσια της μελέτης HealthyGrowth, προέκυψε ότι παιδιά με ινσουλινοαντίσταση είχαν υψηλότερα ποσοστά ανεπάρκειας της βιταμίνης D συγκριτικά με παιδιά που είχαν φυσιολογική απόκριση στην ινσουλίνη. (Filippou et al., 2016) Αναμφίβολα, διεκπόνηση περαιτέρω κλινικών δοκιμών στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο είναι απαραίτητη προκειμένου να προσδιοριστεί το αίτιο και το αιτιατό μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και χαμηλών επιπέδων της λιποδιαλυτής βιταμίνης.

Σε άλλες μελέτες (Buyukinan et al., 2012, Khadgawat et al., 2012), αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης και της ινσουλινοαντίστασης προέκυψε όταν οι συμμετέχοντες μπήκαν στην περίοδο της εφηβείας, η οποία φυσιολογικά χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναιμία (Travers et al., 1995).

Αναμφίβολα, διεκπόνηση περαιτέρω κλινικών δοκιμών στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο είναι απαραίτητη προκειμένου να προσδιοριστεί το αίτιο και το αιτιατό μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και χαμηλών επιπέδων της λιποδιαλυτής βιταμίνης καθώς και οι παράγοντες που επηρεάζουν την εν λόγω σχέση.

Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD): Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος στα παιδιά ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5% στα ηπατοκύτταρα και η διάγνωση αυτής μέσω της βιοψίας ήπατος. Πρόκειται για μία ασθένεια που αποτελεί μία από τις πιο συνήθεις επιπλοκές της εφηβικής παχυσαρκίας. (Marzuillo et al., 2014) Στα πλαίσια μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκους εφήβους με και χωρίς την ασθένεια,δείχθηκε ότι παχύσαρκοι έφηβοι με NAFLD χαρακτηρίζονταν από χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συγκριτικά με τους παχύσαρκους συνομηλίκους τους που δεν είχαν τη νόσο (Pirgon et al., 2013). Επιπρόσθετα, στα πλαίσια άλλης μελέτης σε εφήβους που ερεύνησε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της νόσου, προέκυψε ότι χαμηλότερες συγκεντρώσεις της βιταμίνης σχετίζονται με τη νόσο, ανεξαρτήτως παχυσαρκίας, φυσικής δραστηριότητας και ινσουλινοαντίστασης (Black et al., 2014b). Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D είναι αυτά που σχετίζονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NAFLD ή εάν η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ σχετίζεται με υποβιταμίνωση D (Pirgon et al., 2013), δεδομένου ότι το ήπαρ αποτελεί πρωταρχικό σημείο ενεργοποίησης της υπό αναφοράς βιταμίνης. Παρόλα αυτά, κρίνεται αναγκαίο οι έφηβοι που βρίσκονται σε κίνδυνο για NAFLD να εξεταστούν και ως προς τα επίπεδα της βιταμίνης D. (Peterson et al., 2014)

Αρτηριακή Πίεση: Αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους στην Ευρώπη, έχουν συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D. (Petersen et al., 2015, Pacifico et al., 2011) Έχει προταθεί ότι οι αντιυπερτασικές ιδιότητες της συγκεκριμένης βιταμίνης σχετίζονται με τη θετική της επίδραση στους νεφρούς καθώς δύναται να καταστείλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχει άμεσες επιδράσεις στα αγγειακά κύτταρα καθώς και στον μεταβολισμό του ασβεστίου (Pilz et al., 2009).

Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου: Σε ορισμένες μελέτες (Pacifico et al., 2011, Petersen et al., 2015) σε παιδικό πληθυσμό έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ ορισμένων

καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ολικής και LDL χοληστερόλης) με τα επίπεδα της βιταμίνης D. Σε μία προσπάθεια ερμηνείας αυτής της συσχέτισης, έχειδειχθεί ότι ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης, η 1,25-διυδροξυ-βιταμίνη D₃, δύναται να ρυθμίσει τα επίπεδα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης με αποτέλεσμα να διαδραματίζει ενδεχομένως ένα θετικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (Querfeld et al., 1999). Ωστόσο, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν η σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των λιπιδίων είναι αιτιολογική. Απότοκα, η διεκπόνηση περαιτέρω τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών γύρω από το εν λόγω ερευνητικό πεδίο είναι απαραίτητη.(Petersen et al., 2015)

Μεταβολικό Σύνδρομο: Σε διάφορες μελέτες παιδιών και εφήβων σε ευρωπαϊκό επίπεδο, το μεταβολικό σύνδρομο[η διάγνωση του οποίου στα παιδιά ηλικίας δέκα έως δεκαέξι ετών τίθεται βάσει ύπαρξης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και δύο ή παραπάνω κριτηρίων αναφορικά με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της HDL χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης καθώς και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας σε περίπτωση που δεν υπάρχει ήδη εγκατεστημένος διαβήτης τύπου 2(Zimmet et al., 2007)] έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D. (Pacifico et al., 2011, Petersen et al., 2015) Οι βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η βιταμίνη D επηρεάζει το μεταβολικό σύνδρομο δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί.(Pacifico et al., 2011) Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η συγκέντρωση της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στο αίμα συσχετίζεται αρνητικά με το ποσοστό του σωματικού λίπους(Arunabh et al., 2003, Looker, 2005), την αυξημένη αρτηριακή πίεση (Andersen et al., 2005, Forman et al., 2008, Forman et al., 2007, Scragg et al., 2007), τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, την ινσουλινοαντίσταση (Chonchol and Scragg, 2007, Hahn et al., 2006, Martins et al., 2007, Scragg et al., 2004) και τα τριγλυκερίδια (Hypponen et al., 2008) και θετικά με την HDLχοληστερόλη (Hahn et al., 2006). Αναμφίβολα, το μεταβολικό σύνδρομο είναι μία πολυπαραγοντική νόσος και απότοκα η αιτιολογία της αρνητικής συσχέτισης αυτού με τα επίπεδα της βιταμίνης D χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.(Pacifico et al., 2011)

1.4.3 Συμπεριφοριστικοί παράγοντες

Πρόσληψη βιταμίνης D μέσω δίαιτας και συμπληρωμάτων: Στα πλαίσια διαφόρων μελετών σε ευρωπαϊκό επίπεδο, έχει ερευνηθεί η ύπαρξη ή μη συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης της βιταμίνης D μέσω δίαιτας αλλά και συμπληρωμάτων, με τα επίπεδα αυτής στο αίμα (Hill et al., 2008, Madsen et al., 2014, Petersen et al., 2016, Rajakumar et al., 2011, Valtuena et al., 2011a, Valtuena et al., 2013). Έχειδειχθεί,λοιπόν, σε ορισμένες μελέτες ότι τόσο η διαιτητική πρόσληψη όσο και η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης αποτελούν παράγοντες που συσχετίζονται

θετικά με τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στο αίμα.(Valtuna et al., 2013) Πρέπει να σημειωθεί ότι ειδικά για άτομα που ζουν σε ευρωπαϊκές χώρες με γεωγραφικό πλάτος πάνω από 37° βόρεια (όπως η Ιρλανδία και το Ηνωμένο Βασίλειο), η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης D μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα ιδιαίτερα το χειμώνα, όπου λόγω ανεπαρκούς έντασης της ηλιακής ακτινοβολίας είναι μειωμένη η δερματική σύνθεση αυτής (Hill et al., 2008). Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη έχειδειχθεί ότι ακόμα και κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, η πρόσληψη της βιταμίνης μέσω της δίαιτας, εξακολουθεί να είναι σημαντική τόσο για τα παιδιά όσο και για τους εφήβους (Madsen et al., 2014). Εν αντιθέσει με τα παραπάνω, από άλλες μελέτες (Absoud et al., 2011, Valtuna et al., 2013) σε παιδικό πληθυσμό, δεν προέκυψε κάποια συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης και των επιπέδων αυτής στο αίμα, κρίνοντας αναγκαία την εκπόνηση περαιτέρω ερευνών. Τέλος, όσον αφορά τη συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης, έχειδειχθεί ότι αποτελεί έναν βασικό παράγοντα που επηρεάζει τα επίπεδα αυτής σε παιδιά και εφήβους σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Απότοκα, η χορήγηση συμπληρωμάτων της βιταμίνης σε άτομα με υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου, πιθανόν να κρίνεται αναγκαία. Παρόλα αυτά, περαιτέρω τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές πρέπει να λάβουν χώρα, προκειμένου να διαπιστωθούν οι επιδράσεις των συμπληρωμάτων της βιταμίνης σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό. (Tylavsky et al., 2006)

Στη συνέχεια, μετά την παράθεση μελετών που εξετάζουν την ύπαρξη ή μη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της διαιτητικής πρόσληψης αυτής, παρουσιάζονται τα ποσοστά ανεπάρκειας της βιταμίνης υπό το πρίσμα της διαιτητικής πρόσληψης σε ευρωπαϊκό επίπεδο σε παιδιά/εφήβους.

Πίνακας 3: Επιπολασμός ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε ευρωπαϊκό επίπεδο υπό το πρίσμα της διαιτητικής πρόσληψης

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΧΩΡΑ	ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (<EAR	EAR – ΠΗΓΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ
Μανιός Ι. κ.συν. (2014) (Manios et al., 2014)	Παιδιά και έφηβοι 9 έως 13 ετών	Ελλάδα	100%	Κορίτσια και Αγόρια 9-13 ετών: 10 µg /d (Institute of Medicine, 2000) (2000)
Mensik G.B.M. κ.συν. (2013) (Mensink et al., 2013)	Παιδιά και έφηβοι 4 έως 18 ετών	Γαλλία, Βέλγιο, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ισπανία, Δανία, Πολωνία	<u>4 – 10 ετών</u> 91 – 100% <u>11 – 17 ετών</u> 72 – 100%	Κορίτσια και Αγόρια 4-17 ετών: 5.6 µg /d (75% RNI) (Mensink et al., 2013)

Αναδεικνύεται, λοιπόν, ότι τόσο γενικά σε ευρωπαϊκό επίπεδο όσο και σε πιο εντοπισμένο ελληνικό επίπεδο ή πρόσληψη της βιταμίνης D μέσω της διατροφής είναι ανεπαρκής.

Διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου: Η πρόσληψη ασβεστίου μέσω της δίαιτας έχειδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της καλσιτριόλης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D στο αίμα, και τροποποιεί τη σχέση της τελευταίας με την παραθορμόνη, όπως διαπιστώθηκε σε μελέτη με ενήλικες συμμετέχοντες.(Olmos et al., 2016) Σε ευρωπαϊκό επίπεδο και σε εφηβικό πληθυσμό, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D στα πλαίσια της μελέτης HELENA. Βάσει της προαναφερθείσας μελέτης ,λοιπόν, προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ασβεστίου και της βιταμίνης D μόνο για τους εφήβους της Κεντρικής Ευρώπης. Μία πιθανή ερμηνεία αυτού είναι ότι μπορεί τα άτομα που ζουν σε περιοχές μέτριου γεωγραφικού πλάτους (όπως οι χώρες της Κεντρικής Ευρώπης) να εμφανίζουν μία περισσότερο δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D, λόγω της περιορισμένης έκθεσής τους στην ηλιακή ακτινοβολία. Συγκεκριμένα, αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου της τάξης των 10 mghμερησίως συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της 25-υδροξυ-βιταμίνης D κατά 10 nmol/lγια τους εφήβους της κεντρικής Ευρώπης. Αναμφίβολα, περαιτέρω μελέτες χρειάζεται να διεξαχθούν γύρω από το συγκεκριμένο θέμα σε ευρωπαϊκό επίπεδο, προκειμένου να

επαληθευτούν τα προαναφερθέντα ευρήματα και να υιοθετηθούν κατάλληλα μέτρα σε επίπεδο δημόσιας υγείας.(Julian et al., 2017)

Φυσική Δραστηριότητα: Η φυσική δραστηριότητα, στα πλαίσια διαφόρων μελετών σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό σε χώρες της Ευρώπης (Absoud et al., 2011, Madsen et al., 2014, Petersen et al., 2015, Valtuena et al., 2013, Vierucci et al., 2014), έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα της βιταμίνης D. Η μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί θετικά με τα επίπεδα της βιταμίνης (Petersen et al., 2016) ενώ ενασχόληση με φυσική δραστηριότητα για λιγότερο από τρεις ώρες την εβδομάδα αρνητικά (Vierucci et al., 2014, Absoud et al., 2011). Πιθανόν, η φυσική δραστηριότητα, με την προϋπόθεση ότι είναι υπαίθρια, σχετίζεται με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και κατ'έκταση αυξάνει τα επίπεδα της βιταμίνης D. Από τα παραπάνω διαφαίνεται, ότι αύξηση της έκθεσης στο ηλιακό φως μέσω ενθάρρυνσης υπαίθριων δραστηριοτήτων ιδιαίτερα κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, μπορεί να έχει αντίκτυπο στα επίπεδα της βιταμίνης.(Madsen et al., 2014) Χαρακτηριστικά, το περπάτημα στο προαύλιο κατά τη διάρκεια του διαλείμματος, σε δανέζικη μελέτη 811 παιδιών ηλικίας 8 έως 11 ετών, είχε θετική επίδραση στα επίπεδα της βιταμίνης D. Είναι πρόδηλο ,λοιπόν, ότι μερικά μόνο λεπτά έκθεσης στον ήλιο σε καθημερινή βάση είναι αρκετά για να καλύψουν τις ανάγκες της εν λόγω βιταμίνης. (Petersen et al., 2016) Επιπρόσθετα, σε άλλες μελέτες (Foo et al., 2009, Valtuena et al., 2013), η φυσική κατάσταση με την έννοια της μυϊκής δύναμης και της ευελιξίας, έχει βρεθεί να έχει θετική επίδραση στα επίπεδα της βιταμίνης, γεγονός αναμενόμενο εφόσον η βιταμίνη D είναι μία στεροειδής ορμόνη σημαντική για τη μυϊκή δύναμη και λειτουργία(Holick, 2009).

Έκθεση στον ήλιο-Χρήση αντηλιακού: Η μειωμένη έκθεση στον ήλιο (*λιγότερο από δεκαπέντε μέρες του μήνα έκθεση στον ήλιο μεταξύ 10 π.μ. και 3 μ.μ. για πέντε έως τριάντα λεπτά χωρίς χρήση αντηλιακού*) (Kolokotroni et al., 2015, Madsen et al., 2014, Vierucci et al., 2014) καθώς και η συχνή χρήση αντηλιακού (*χρήση αντηλιακού με δείκτη προστασίας δεκαπέντε ή και παραπάνω τουλάχιστον τριάντα λεπτά πριν την έκθεση στον ήλιο και επανάληψη κάθε δύο ώρες και μετά το κολύμπι*) (Vierucci et al., 2014) αποτελούν παράγοντες που συσχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D, όπως δείχθηκε από μελέτες σε παιδιά και εφήβους σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Η έκθεση ,λοιπόν, στον ήλιο αποτελεί μία καλή πηγή της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης (Holick, 2012). Παρόλα αυτά, το πλήθος των παραγόντων που επηρεάζουν τη σύνθεση της βιταμίνης στο δέρμα, δυσχεραίνει τον καθορισμό της κατάλληλης διάρκειας έκθεσης στον ήλιο για ένα παιδί. Καθίσταται αναγκαία ,λοιπόν, η εκπόνηση περαιτέρω μελετών για ανάπτυξη συστάσεων για ασφαλή αλλά και επαρκή έκθεση στον ήλιο για τα παιδιά και τους εφήβους.(Wagner et al., 2008)

Ώρες τηλεθέασης: Σε μελέτη που έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην οποία συμμετείχαν 1,102 παιδιά ηλικίας 4 έως 18 ετών, παρακολούθησε τηλεόραση για περισσότερο από δύομισι ώρες την ημέρα σχετιζόταν αρνητικά με τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D. Επομένως, ενθάρρυνση των παιδιών για έκθεση στο ηλιακό φως μέσω υπαίθριων δραστηριοτήτων ειδικά κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, πιθανόν να έχει θετική επίδραση στα επίπεδα της βιταμίνης. (Absoud et al., 2011)

Διάρκεια ύπνου: Στα πλαίσια της μελέτης HELENA, προέκυψε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας ύπνου και των επιπέδων της βιταμίνης D για τα κορίτσια. Πιθανόν, η μη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η μη συμμετοχή σε υπαίθριες δραστηριότητες λόγω της μεγάλης διάρκειας ύπνου, να εξηγεί την προαναφερθείσα συσχέτιση. Αναμφίβολα, διεξαγωγή περισσότερων μελετών γύρω από το συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο στο μέλλον είναι απαραίτητη. (Valtuna et al., 2013)

1.4.4 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο- Επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας - Βαθμός αστικοποίησης

Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο: Χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο έχει, στα πλαίσια διαφόρων μελετών, συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο ανεπάρκειας της βιταμίνης D. (Hintzpeter et al., 2008, Voortman et al., 2015, Tolppanen et al., 2012)

Επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας: Υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο μητέρας συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D για τα παιδιά, βάσει αγγλικής μελέτης 7,560 παιδιών με μέση ηλικία τα 10 έτη (Tolppanen et al., 2012).

Απότοκα, δείκτες που σχετίζονται με κοινωνικοοικονομική κατάσταση, όπως οι προαναφερθέντες, θα πρέπει να ελέγχονται στα πλαίσια μελετών που εξετάζουν παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τα επίπεδα της βιταμίνης D. (Tolppanen et al., 2012)

Βαθμός αστικοποίησης: Η αστικοποίηση και η μόλυνση του περιβάλλοντος πιθανόν να έχει αρνητική επίδραση στα επίπεδα της βιταμίνης D. (Agarwal et al., 2002, Lips, 2007)

Η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελείται από, όζον, μονοξείδιο του άνθρακα, θειούχο οξείδιο, κλπ. Το όζον απορροφά και μειώνει αποτελεσματικά τα επίπεδα της UVB ακτινοβολίας, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Διάφορες μελέτες, έχουν κατά καιρούς δείξει, ότι άτομα που κατοικούν σε περιοχές που χαρακτηρίζονται από περισσότερη ρύπανση παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό σε σύγκριση με εκείνους που είναι κάτοικοι περιοχών με λιγότερη ρύπανση. (Humayun and Iqbal, 2011)

Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στις αλληλεπιδράσεις της βιταμίνης D με άλλα θρεπτικά συστατικά.

1.4.5 Αλληλεπιδράσεις βιταμίνης D με άλλα θρεπτικά συστατικά

Η βιταμίνη D, με τη μορφή της καλσιτριόλης, αλληλεπιδρά μεταξύ άλλων με το ασβέστιο και το φώσφορο. Συγκεκριμένα, η βασική λειτουργία της στο έντερο είναι η αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου και του φωσφόρου. Αναφορικά με το ασβέστιο, η καλσιτριόλη πιστεύεται ότι προκαλεί μεταβολές τόσο στη σύσταση όσο και στην τοπολογία της ψυκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απορρόφηση του ασβεστίου. Όσον αφορά τον φώσφορο, η καλσιτριόλη πιστεύεται ότι αυξάνει την ενεργότητα της αλκαλικής φωσφατάσης της ψυκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων. Το ένζυμο αυτό υδρολύει τους δεσμούς των φωσφορικών εστέρων, καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο δυνατή την απορρόφηση του φωσφόρου. Ακόμη, η καλσιτριόλη πιστεύεται ότι μπορεί να επηρεάσει τον αριθμό των μεταφορέων που είναι διαθέσιμοι στη μεμβράνη της ψυκτροειδούς παρυφής του εντέρου για την εξαρτώμενη από το νάτριο απορρόφηση του φωσφόρου (Omdahl et al., 2002).

Επιπλέον, στο ασβέστιο στηρίζεται και μια πιθανή σχέση μεταξύ των λιποδιαλυτών βιταμινών D και K. Συγκεκριμένα, οι λειτουργίες της βιταμίνης D επηρεάζουν τον μεταβολισμό του ασβεστίου και οι πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K δεσμεύουν το ασβέστιο. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για τον καλύτερο προσδιορισμό της προαναφερθείσας σχέσης.

Τέλος, έλλειψη σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση απορρόφησης της υπό εξέταση βιταμίνης. (Gropper et al., 2005)

Παρακάτω, παρατίθεται πίνακας που εμπεριέχει το σύνολο των αλληλεπιδράσεων της βιταμίνης D με άλλα θρεπτικά συστατικά.

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις βιταμίνης D με άλλα θρεπτικά συστατικά

Θρεπτικό συστατικό που αλληλεπιδρά με τα επίπεδα της βιταμίνης D	Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης
Ασβέστιο	Αύξηση απορρόφησης ασβεστίου
Φώσφορος	Απορρόφηση φωσφόρου
Βιταμίνη K	Μεταβολισμός ασβεστίου
Σίδηρος	Μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης από έλλειψη σιδήρου

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο και σε παιδικό και σε εφηβικό πληθυσμό, λοιπόν, τα επίπεδα της βιταμίνης D επηρεάζονται από πληθώρα παραγόντων. Απότοκα, ο σχεδιασμός ενός εργαλείου αξιολόγησης της πιθανότητας ανεπάρκειας της συγκεκριμένης βιταμίνης, θα μπορούσε να συντελέσει στον έγκαιρο εντοπισμό των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο υποβιταμίνωσης. Παρακάτω, παρουσιάζονται δύο τέτοια εργαλεία αξιολόγησης που αφορούν παιδικό πληθυσμό.

1.5 Εργαλεία αξιολόγησης υποβιταμίνωσης D

Δεδομένου ότι η βιταμίνη D έχει συσχετιστεί με αρκετές ασθένειες, όλο και περισσότερα άτομα προσδιορίζουν τα επίπεδά της εν λόγω λιποδιαλυτής βιταμίνης μέσω εργαστηριακών εξετάσεων.(Sattar et al., 2012) Το γεγονός αυτό συμβάλλει στην αύξηση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. (Bilinski and Boyages, 2012) Κατ' επέκταση, η δημιουργία έγκυρων και αξιόπιστων δεικτών με ικανότητα ανίχνευσης των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο υποβιταμίνωσης D, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Με αυτόν τον τρόπο, μπορούν να προσδιοριστούν τα άτομα εκείνα που θα επωφεληθούν από τη συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης, χωρίς να χρειαστεί να προβούν σε έλεγχο αυτής μέσω εργαστηριακών εξετάσεων.(Sohl et al., 2014)

Κατά καιρούς, έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία εκτίμησης της πιθανότητας ανεπάρκειας της βιταμίνης D τόσο σε παιδιά και εφήβους (Absoud et al., 2011, Cairncross et al., 2017) όσο και σε ενήλικες (Bertrand et al., 2012, Bolek-Berquist et al., 2009) και άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (Annweiler et al., 2015, Lopes et al., 2014, Nabak et al., 2014, Sohl et al., 2014). Στη συνέχεια, εστιάζοντας στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, θα γίνει αναφορά των παραγόντων που αποτέλεσαν συνιστώσες τέτοιων δεικτών.

Σε μελέτη που έλαβε χώρα στη Νέα Ζηλανδία και στην οποία συμμετείχαν 1,329 παιδιά ηλικίας 2 έως λιγότερο από 5 ετών, δημιουργήθηκαν δύο προγνωστικά μοντέλα για ανίχνευση επιπέδων 25-υδροξυ-βιταμίνης D κάτω των 25 και κάτω των 50 nmol/l αντίστοιχα. Οι συνιστώσες του πρώτου αφορούσαν *το φύλο, την εθνικότητα, το χρώμα του δέρματος, τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και το χαμηλό εισόδημα*. Από την άλλη, ο δεύτερος δείκτης εμπεριείχε σαν παράγοντες *το φύλο, την εθνικότητα, την καθημερινή προσέλευση σε παιδικό σταθμό, τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, την κατανάλωση γάλακτος εμπλουτισμένου με τη βιταμίνη καθώς και το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας*. Παρόλα αυτά, οι συγκεκριμένοι δείκτες χαρακτηρίζονταν από μικρή προγνωστική αξία και έτσι δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε κλινικό περιβάλλον. Περαιτέρω μελέτες, λοιπόν, είναι απαραίτητες προκειμένου να διαμορφωθεί ένας δείκτης εκτίμησης της υποβιταμίνωσης D για παιδιά προσχολικής ηλικίας.(Cairncross et al., 2017)

Στα πλαίσια αγγλικής μελέτης, στην οποία συμμετείχαν 1,102 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 4 έως 18 ετών, έγινε προσπάθεια δημιουργίας ενός προγνωστικού μοντέλου αναφορικά με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D (25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού < 50 nmol/l). Οι παράγοντες που ενσωματώθηκαν στο μοντέλο, αφορούσαν *την ηλικία, την εθνικότητα, τον μήνα που έγινε η αιμοληψία, το εισόδημα της οικογένειας, τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, τις ώρες τηλεθέασης, τη φυσική δραστηριότητα και το βάρος των συμμετεχόντων*. Αναμφίβολα, επικύρωση του συγκεκριμένου μοντέλου και από μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητη, προκειμένου να διερευνηθεί η χρησιμότητά του. Ωστόσο, μέσω αυτού του δείκτη, παρέχονται πληροφορίες αναφορικά με πιθανές μελλοντικές στρατηγικές για πρόληψη της υποβιταμίνωσης D σε παιδιά και εφήβους και δίνεται το έναυσμα για σχεδιασμό παρόμοιων δεικτών στο μέλλον. (Absoud et al., 2011)

Σε αυτό το σημείο, πρέπει να σημειωθεί ότι η υιοθέτηση μέτρων πρόληψης για να αποφευχθεί η ανεπάρκεια της βιταμίνης D κατά την παιδική ηλικία, ενδέχεται να αποτρέπει την εμφάνιση διάφορων ασθενειών μακροπρόθεσμα.(Absoud et al., 2011) Μεταξύ άλλων, μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας έχουν συσχετιστεί με καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, υπεργλυκαιμία, μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη τύπου 1, πολλαπλή σκλήρυνση, κακοήθειες καθώς και σχιζοφρένεια.(Hanwell and Banwell, 2011, Misra et al., 2008, Ramagopalan et al., 2009, Reis et al., 2009)

Εν κατακλείδι, η διαμόρφωση εργαλείων που να μπορούν με ακρίβεια να ανιχνεύουν χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία, θα ήταν πολύ χρήσιμη τόσο για τους γιατρούς όσο και για επαγγελματίες που ανήκουν στο χώρο της δημόσιας υγείας. (Cairncross et al., 2017)

2. ΣΚΟΠΟΣ

Μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε για την παρούσα διπλωματική εργασία, αναδείχθηκε ο υψηλός επιπολασμός υποβιταμίνωσης D, τόσο σε παγκόσμιο όσο και σε ευρωπαϊκό και ελληνικό επίπεδο για τα παιδιά και τους εφήβους. Δεδομένου ότι η ανεπάρκεια της εν λόγω λιποδιαλυτής βιταμίνης έχει συσχετιστεί με πληθώρα ασθενειών, η υιοθέτηση μέτρων πρόληψης ώστε να αποφευχθούν συμπτώματα υποβιταμίνωσης, κρίνεται μείζονος σημασίας. Σε ευρωπαϊκό επίπεδο ,λοιπόν, έχουν αναπτυχθεί προγνωστικά εργαλεία για τον εντοπισμό των παιδιών και των εφήβων που βρίσκονται σε κίνδυνο για ανεπάρκεια της βιταμίνης. Αντίστοιχος δείκτης για τον ελληνικό παιδικό πληθυσμό δεν έχει μέχρι στιγμής δημιουργηθεί.

Έχοντας, λοιπόν, σαν γνώμονα το σύνολο των παραγόντων που έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τα επίπεδα της βιταμίνης σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η δημιουργία και ο έλεγχος της προβλεπτικής ικανότητας δύο δεικτών εκτίμησης της πιθανότητας ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D αντίστοιχα, σε παιδιά/προεφήβους ηλικίας εννέα έως δεκατριών ετών στην Ελλάδα, λαμβάνοντας υπόψη κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες και συμπεριφορές καθώς και ανθρωπομετρικούς δείκτες.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη HealthyGrowth είναι μια συγχρονική επιδημιολογική μελέτη που συνδυάζει, παράλληλα, την αναδρομική συλλογή πληροφοριών από παιδιά σχολικής- προεφηβικής ηλικίας (9-13 ετών) και τους γονείς τους. Η μελέτη ξεκίνησε το Μάιο του 2007 με την εφαρμογή ενός πρώτου πιλοτικού σταδίου, το οποίο ολοκληρώθηκε στα μέσα Ιουνίου του 2007 και είχε ως στόχο τον ποιοτικό έλεγχο των παρατηρήσεων και του τρόπου συλλογής τους. Από τα μέσα Σεπτεμβρίου του 2007, με την έναρξη της νέας σχολικής χρονιάς (2007-2008), ξεκίνησε το δεύτερο κυρίως στάδιο της μελέτης, το οποίο ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2009. Η επιλογή των υπό μελέτη σχολείων έγινε μετά από τη λήψη σχετικής έγκρισης από το Τμήμα Αγωγής Υγείας και Περιβαλλοντικής Αγωγής του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, μετά τη γνωμοδότηση του Τμήματος Ερευνών Τεκμηρίωσης και Εκπαιδευτικής Τεχνολογίας του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου. Επιπλέον, έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης ελήφθη από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Στη μελέτη κλήθηκε να συμμετάσχει ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός τυχαία επιλεγμένων δημόσιων και ιδιωτικών δημοτικών σχολείων από τέσσερις νομούς της ελληνικής επικράτειας (Αττικής, Αιτωλοακαρνανίας, Ηρακλείου Κρήτης και Θεσσαλονίκης). Μετά τη θετική ανταπόκριση των σχολείων που επιλέχθηκαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη, όλοι οι γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών που φοιτούσαν στις Ε' και ΣΤ' τάξεις των σχολείων αυτών έλαβαν ένα εκτενές ενημερωτικό γράμμα που περιέγραφε αναλυτικά τους σκοπούς, τα στάδια και τις μετρήσεις που θα λάμβαναν χώρα στα πλαίσια της μελέτης. Όσοι γονείς ή κηδεμόνες συναίνεσαν για την συμμετοχή του παιδιού τους στη μελέτη υπέγραψαν και επέστρεψαν στην ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου το σχετικό συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής, που υπήρχε στο τέλος του ενημερωτικού γράμματος. Υπογεγραμμένες δηλώσεις συμμετοχής συλλέχθηκαν από 2.660 παιδιά, από το σύνολο των 4.145 παιδιών (ποσοστό ανταπόκρισης: 64,2%).

3.2 Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση

Η δειγματοληψία των σχολείων ήταν τυχαία, πολυσταδιακή και διαστρωματοποιημένη, με βάση το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του ενήλικου πληθυσμού, ηλικίας 25-65 ετών, καθώς και το μέγεθος του μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9-13 ετών των αντίστοιχων δήμων των υπό μελέτη νομών. Συγκεκριμένα, η δειγματοληψία περιελάμβανε τα ακόλουθα βήματα (Moschonis et al., 2010):

- Εύρεση και καταγραφή από τα πιο πρόσφατα αρχεία απογραφής του ελληνικού πληθυσμού της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας (ΕΣΥΕ, Απογραφή 2001) πληροφοριών σχετικά με το εκπαιδευτικό επίπεδο ατόμων ηλικίας 25 έως 65 ετών, καθώς και με το μέγεθος του προεφηβικού πληθυσμού ηλικίας 9-13 ετών ανά αστική/ ημι- αστική/ αγροτική περιοχή σε κάθε έναν από τους τέσσερις υπό- μελέτη νομούς.
- Υπολογισμός για κάθε δήμο των τεσσάρων νομών του μέσου επιπέδου εκπαίδευσης του ενήλικου πληθυσμού ηλικίας 25-55 ετών. Στο ηλικιακό αυτό εύρος εντάσσονται οι γονείς των παιδιών 9-13 ετών που απαρτίζουν το μαθητικό πληθυσμό του δείγματος της παρούσας μελέτης.
- Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέκυψαν για το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του πληθυσμού των ενηλίκων δημοτών ηλικίας 25-65 ετών κάθε δήμου, οι δήμοι κάθε νομού κατανεμήθηκαν σε 3 κατηγορίες- στρώματα διαφορετικού επιπέδου εκπαίδευσης, και συγκεκριμένα, σε δήμους χαμηλότερου, μέσου και υψηλότερου εκπαιδευτικού επιπέδου γονέων.
- Στη συνέχεια, ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός δήμων επιλέχθηκε τυχαία από την κάθε κατηγορία- στρώμα των δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων, αναλογικά με την ποσοστιαία κατανομή του προεφηβικού μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9-13 ετών που κατοικούν στους εν λόγω δήμους, σύμφωνα πάντα με τα στοιχεία της ΕΣΥΕ.
- Εν συνεχεία, ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός σχολείων επιλέχθηκε τυχαία από τον κάθε δήμο, αναλογικά με την ποσοστία του μαθητικού πληθυσμού (9-13 ετών/ Ε' και ΣΤ' τάξεων) που είναι εγγεγραμμένος στα σχολεία των επιλεγμένων δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων, σύμφωνα με τα στοιχεία από το Παιδαγωγικό Ινστιτούτο, καθώς και από τα κατά τόπους γραφεία Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης.
- Στην περίπτωση που ένα τυχαία επιλεγμένο σχολείο αρνήθηκε τη συμμετοχή του στη μελέτη ή απορρίφθηκε λόγω χαμηλής συμμετοχής (<70%), υπήρχαν εναλλακτικές επιλογές σχολείων, τέτοιες, ώστε να διατηρηθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

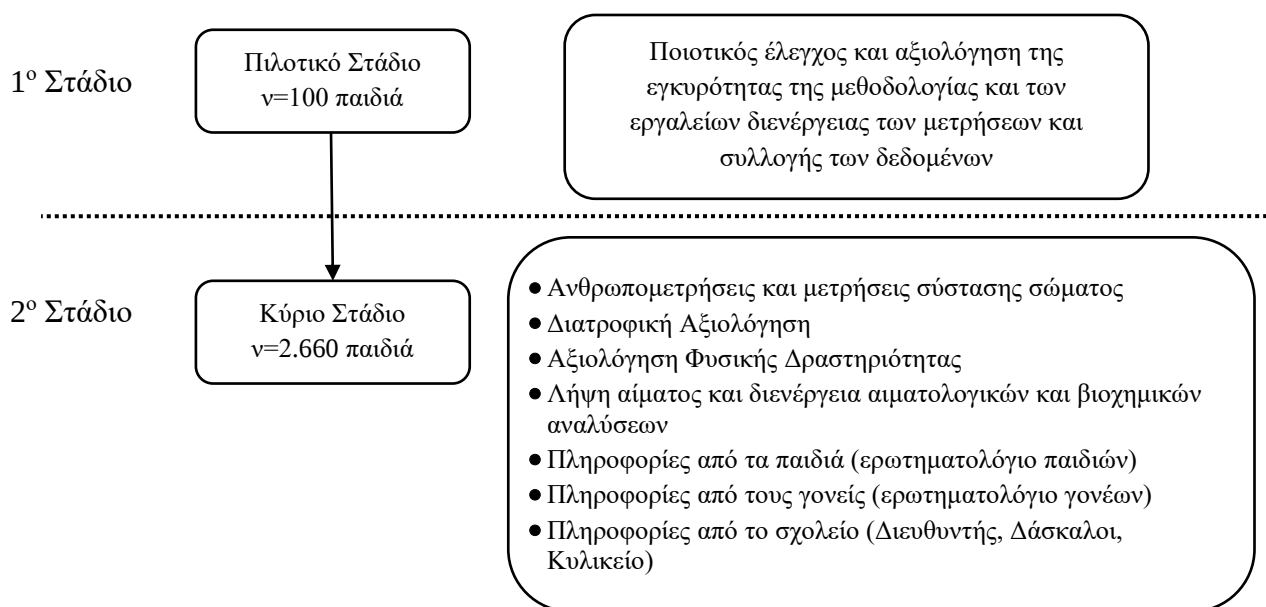
3.3 Στάδια της μελέτης

Κατόπιν της τυχαίας επιλογής των σχολείων από τις διάφορες περιοχές της μελέτης και μετά τη λήψη τουλάχιστον 100 υπογεγραμμένων δελτίων έγγραφης γονικής συγκατάθεσης, πραγματοποιήθηκε ένα πιλοτικό στάδιο μετρήσεων διάρκειας ενός μηνός, με στόχο την αξιολόγηση και την εκτίμηση της εγκυρότητας των εργαλείων και των μεθόδων που θα χρησιμοποιούνταν στο πλαίσιο της μελέτης.

Αμέσως μετά το πιλοτικό στάδιο και αφού λήφθηκαν υπόψη τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την εφαρμογή του, ξεκίνησε το κύριο στάδιο της μελέτης «HealthyGrowthStudy», κατά το

οποίο πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις και συλλέχθηκαν τα δεδομένα που φαίνονται στο Διάγραμμα 1:

Διάγραμμα 1. Σχεδιάγραμμα μετρήσεων επιδημιολογικής μελέτης “HealthyGrowthStudy”.



3.4 Δείγμα παρούσας μελέτης

Για την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης επιλέχθηκε αντιπροσωπευτικό δείγμα από το συνολικό δείγμα των 2.655 μαθητών. Λαμβάνοντας υπόψη τη διακύμανση της εποχής, του φύλου και των περιοχών, επιλέχθηκαν τυχαία 2.280 άτομα, των οποίων οι γονείς υπέγραψαν τα έντυπα συγκατάθεσης (ποσοστό συμμετοχής: 85.8%).

3.5 Αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας

3.5.1 Ποιοτική εκτίμηση των επιπέδων Φυσικής Δραστηριότητας

Η αξιολόγηση του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας των εξεταζόμενων παιδιών έγινε με τυποποιημένη συνέντευξη για τη φυσική δραστηριότητα, βασισμένη σε ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από μέλος της ερευνητικής ομάδας, η οποία περιλάμβανε την ανάκληση από τους μαθητές των δραστηριοτήτων τους κατά τη διάρκεια τριών ημερών της ίδιας εβδομάδας, δύο καθημερινών και μιας Κυριακής. Συγκεκριμένα, από τα παιδιά της μελέτης ζητήθηκε να ανακαλέσουν, με όσο το δυνατό μεγαλύτερη ακρίβεια, το χρόνο και την ένταση των όλων των δραστηριοτήτων που πραγματοποίησαν είτε μόνα τους, είτε με φίλους, είτε με την επίβλεψη γυμναστή ή προπονητή κατά τη διάρκεια της προηγούμενης ημέρας με χρονική διαδοχή, από τη στιγμή, δηλαδή, που ξύπνησαν το πρωί έως την ίδια χρονική στιγμή μέχρι την επόμενη ημέρα. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η εγκυρότητα του ερωτηματολογίου εκτείνεται από $r=0,715$ σε $r=0,815$ για τις τρεις μέρες και η αξιοπιστία της εξέτασης- επανεξέτασης του ερωτηματολογίου έχει βρεθεί να είναι $r=0,64$ (Manios et al., 1998).

Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη κατηγοριοποιεί όλες τις δραστηριότητες που επιτελούνται από τα παιδιά κατά τη διάρκεια της ημέρας σε 4 επίπεδα έντασης, ανάλογα με το βαθμό της επίδρασης της κάθε φυσικής δραστηριότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα με τη χρήση των Μεταβολικών Ισοδυνάμων (MetabolicEquivalents: METs) στις παρακάτω τέσσερις (4) κατηγορίες:

- Δραστηριότητες ελαφριάς έντασης: 0 έως 4 METs
- Δραστηριότητες μέτριας έντασης: 4 έως 7 METs
- Δραστηριότητες υψηλής έντασης: 7 έως 10 METs
- Δραστηριότητες πολύ υψηλής έντασης: > 10 METs

Οι αναφερόμενες δραστηριότητες κατηγοριοποιούνταν από ένα μέλος της ερευνητικής ομάδας σε ελαφριάς έως πολύ υψηλής έντασης φυσικές δραστηριότητες. Στις ασκήσεις μέτριας έντασης συμπεριλαμβάνονταν το ζωηρό περπάτημα, το μπαλέτο, ο χορός, η ιππασία, η ποδηλασία και η κωπηλασία, στις ασκήσεις υψηλής έντασης περιλαμβάνονταν η καλαθοσφαίριση, το ποδόσφαιρο, η χειροσφαίριση, η κολύμβηση, το σκι, η γυμναστική, η κωπηλασία με κανό και γενικότερα η συμμετοχή σε δραστήρια παιχνίδια σε εξωτερικούς χώρους και στις ασκήσεις πολύ υψηλής έντασης ανήκε ο πρωταθλητισμός και ο δρόμος μεγάλων αποστάσεων- αντοχής.

Δεδομένης της ηλικιακής ομάδας της μελέτης, η μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα ορίστηκε ως η συνεχόμενη άσκηση που προκαλεί εφίδρωση και βαριά αναπνοή

για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 15 λεπτών, αλλά με ευκαιριακά διαλείμματα στην ένταση, και δε χρησιμοποιήθηκε ο αυστηρός ορισμός των 20 συνεχόμενων λεπτών αερόβιας άσκησης, που είναι κατάλληλος για ενήλικες. Ο χρόνος που βρέθηκε να αφιερώνεται σε τέτοιου είδους δραστηριότητες ορίστηκε ως Φυσική Δραστηριότητα Μέσης και Υψηλής Έντασης. Επίσης, υπολογίστηκε ο χρόνος που αφιερώνεται σε οργανωμένες και σε μη- οργανωμένες δραστηριότητες.

3.5.2 Ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων Φυσικής Δραστηριότητας

Η ποσοτική εκτίμηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας των μαθητών που συμμετείχαν στη μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός ψηφιακού βηματομετρητή (Yamax SW-200 Digiwalker, Yamax Corporation, Tokyo, Japan). Πριν δοθεί ο βηματομετρητής στα παιδιά, δόθηκαν από τα μέλη της ερευνητικής ομάδας ακριβείς και αναλυτικές οδηγίες για την ορθή τοποθέτηση και λειτουργία του, σύμφωνα με το εγχειρίδιο χρήσης του κατασκευαστή. Συγκεκριμένα, δόθηκαν οδηγίες για την τοποθέτηση του βηματομετρητή στην πλάγια περιοχή της μέσης, ακριβώς πάνω από τον δεξιό γοφό, σε ευθεία κάθετη γραμμή με την δεξιά επιγονατίδα. Ο βηματομετρητής χορηγήθηκε στα παιδιά για μια εβδομάδα, στο διάστημα της οποίας έπρεπε να τον φορούν από τη στιγμή που θα ξυπνήσουν το πρωί και καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, μέχρι το βράδυ πριν τον ύπνο. Πριν την τοποθέτηση του το πρωί, ο βηματομετρητής έπρεπε να μηδενίζεται, ούτως ώστε η καταγραφή των βημάτων να ξεκινάει από εκείνη ακριβώς την πρωινή ώρα που το παιδί θα ήταν φυσικά δραστήριο. Παράλληλα, στα παιδιά δόθηκε και ένα ημερολόγιο, στο οποίο τους ζητήθηκε να καταγράψουν τον συνολικό αριθμό των βημάτων που ο βηματομετρητής είχε καταγράψει καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και μέχρι την ώρα του ύπνου. Στο τέλος της εβδομάδας τα παιδιά επέστρεψαν στα μέλη της ερευνητικής ομάδας τόσο τον βηματομετρητή, όσο και το ημερολόγιο καταγραφής των βημάτων συμπληρωμένο. Για τους σκοπούς της συγκεκριμένης μελέτης, ο αριθμός των βημάτων των παιδιών μετασχηματίστηκε σε κατηγορική μεταβλητή και προέκυψαν τρία τριτημόρια. Συγκεκριμένα, το πρώτο τριτημόριο αντιστοιχεί σε <10.612 βήματα, το δεύτερο σε 10.612-14.200 βήματα και το τρίτο σε >14.200 βήματα.

3.6 Χρόνος μπροστά από οθόνη

Ο χρόνος που περνούσαν τα παιδιά μπροστά από οθόνη (π.χ. παρακολούθηση τηλεόρασης/βίντεο και ενασχόληση με παιχνίδια στον υπολογιστή) αξιολογούνταν βάσει αναφοράς που έκαναν σχετικά με τις δραστηριότητές τους κατά τη διάρκεια μιας τυπικής εβδομάδας και ενός τυπικού σαββατοκύριακου. Η εξίσωση βάσει της οποίας υπολογιζόταν ο χρόνος που αφιέρωναν τα παιδιά μπροστά από οθόνη ήταν η ακόλουθη: ημερήσιος χρόνος μπροστά από οθόνη: [(χρόνος μπροστά

από οθόνη κατά τη διάρκεια της εβδομάδας $\times 2.5$) + χρόνος μπροστά από οθόνη το σαββατοκύριακο]/7.

3.7 Ανθρωπομετρήσεις

Σε όλες τις περιοχές που διεξήχθη η μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια ακριβή εξεταστικά όργανα και η ίδια μεθοδολογία μετρήσεων. Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν φορητά, για να μπορούν να μεταφερθούν εύκολα στα σχολεία, όπου διεξήχθησαν οι μετρήσεις. Η πραγματοποίηση των μετρήσεων και η καταγραφή των τιμών λάμβανε χώρα από δύο καλά εκπαιδευμένα μέλη της ερευνητικής ομάδας, που ήταν ο κύριος και ο βοηθός ερευνητή. Ο ρόλος του βοηθού ερευνητή ήταν να βοηθά στη σωστή τοποθέτηση των παιδιών στα όργανα μέτρησης, ενώ ο κύριος ερευνητής κατέγραφε τις μετρήσεις. Μεταξύ των ανθρωπομετρήσεων που έγιναν ανήκουν και οι ακόλουθες:

3.7.1 Ύψος- Βάρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca, Hamburg, Germany), με ακρίβεια $\pm 100\text{g}$. Τα άτομα της μελέτης ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελαχίστη δυνατή ένδυση. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα, κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από αυτούς και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurtplane). Η μέτρηση του ύψους έγινε με τη χρήση αναστημόμετρου (LeicesterHeightMeasure), με ακρίβεια $\pm 0,5\text{cm}$. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BodyMassIndex, BMI) των παιδιών, διαιρώντας το βάρος τους (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

3.7.2 Περιφέρεια μέσης

Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με μια μη- εκτατή ταινία (Höchstmass, Germany), με ακρίβεια $\pm 0,1\text{cm}$. Το άτομο βρισκόταν σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους στο πλάι του σώματος και με τα πόδια ενωμένα. Στο τέλος μιας ελαφριάς εκπνοής και όντας η κοιλιά χαλαρή, τοποθετούνταν η ταινία σε οριζόντιο επίπεδο και παράλληλα με το δάπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης, στο επίπεδο του ομφαλού, καθώς και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγώνιας ακρολοφίας.

3.8 Βιοχημικές εξετάσεις

Μια ημέρα πριν τη διεξαγωγή των βιοχημικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε επίσκεψη στο κάθε σχολείο που συμμετείχε στη μελέτη, κατά την οποία οι συμμετέχοντες στη μελέτη μαθητές έλαβαν σαφείς οδηγίες, ώστε να τηρήσουν 12ωρη νηστεία από το βράδυ της προηγούμενης ημέρας έως το επόμενο πρωινό. Μετά από τη 12ωρη ολονύχτια νηστεία, ελήφθησαν δείγματα φλεβικού

αίματος από τους συμμετέχοντες μαθητές νωρίς το πρωί της επόμενης ημέρας (από 8:15 έως 10:00 π.μ.). Εκπαιδευμένο προσωπικό, πραγματοποίησε φλεβοκεντήσεις για τη συλλογή συνολικά 23 mL αίματος. Το αίμα τοποθετήθηκε σε τέσσερα σωληνάρια διαφορετικού όγκου, δύο των 2,6 mL και δύο των 9 mL. Τα δύο σωληνάρια των 2,6 mL, καθώς και το ένα των 9 mL περιείχαν αντιπηκτικό και συγκεκριμένα, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), ενώ το δεύτερο σωληνάριο των 9 mL δεν περιείχε αντιπηκτικό. Τα δύο σωληνάρια EDTA των 2,6 mL χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή ολικού αίματος. Το δείγμα αίματος που συγκεντρώθηκε στο σωληνάριο των 9 mL με EDTA χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση του πλάσματος. Το εναπομένον αίμα που συγκεντρώθηκε στο σωληνάριο των 9 mL χωρίς αντιπηκτικό, διατηρήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για δύο ώρες, όπου αφέθηκε να πήξει, για να πραγματοποιηθεί διαχωρισμός και παραλαβή του ορού.

Η φυγοκέντρηση για το διαχωρισμό των δειγμάτων ορού και πλάσματος πραγματοποιήθηκε στο χώρο του σχολείου στις 4000 στροφές/ λεπτό για 10 λεπτά της ώρας με τη χρήση μιας φορητής φυγοκέντρου (Hermle Z200A, Wehingen, Germany). Ειδικά για τα δείγματα του πλάσματος, η φυγοκέντρηση των δειγμάτων του αίματος πραγματοποιήθηκε μέσα στα επόμενα 10 λεπτά από τη χρονική στιγμή της φλεβοκέντησης, με στόχο τη μείωση του χρόνου δράσης των πρωτεολυτικών και γλυκολυτικών ενζύμων. Ένα μέρος του ορού (1,5 mL) και του πλάσματος (0,5 mL) χρησιμοποιήθηκαν απευθείας για βιοχημικές αναλύσεις, ενώ τα εναπομένοντα δείγματα ορού και πλάσματος διαμοιράστηκαν σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorfs), σε ποσότητα 0,5 mL στο καθένα και αποθηκεύτηκαν στη βαθιά κατάψυξη σε θερμοκρασία -80°C. Η αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε στο «Εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

3.8.1 25- υδροξυ-βιταμίνη D

Επιπλέον, αφού αποψύχθηκε εκ των υστέρων, 0,5 mL καταψυγμένου ορού από κάθε παιδί, προσδιορίστηκε ο δείκτης της 25-υδροξυ-βιταμίνης D. Η βιοχημική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του δείκτη αυτού είναι η ανοσοχημειοφωταύγεια. (NicholsAdvantage®, NicholsInstituteDiagnostics, SanClemente, USA). Πριν την ανάλυση, τα επίπεδα της 25 –υδροξυ-βιταμίνης D τυποποιήθηκαν μέσα από φόρμουλα/ εξίσωση τυποποίησης που προέκυψε από το Πρόγραμμα Κανονικοποίησης της Βιταμίνης D (VSPD) *(παγκόσμια συνεργατική προσπάθεια προκειμένου να τυποποιηθούν οι εργαστηριακές μετρήσεις των συγκεντρώσεων της 25 – υδροξυ-βιταμίνης D σύμφωνα με την πρότυπη μέθοδο LCMS/MS)*. Πιο συγκεκριμένα, η τυποποίηση των επιπέδων της βιταμίνης στην παρούσα μελέτη έγινε

χρησιμοποιώντας δύο εξισώσεις που σχεδιάστηκαν ειδικά για τη μελέτη HealthyGrowth ως ένα μέρος της ευρωπαϊκής χρηματοδότησης FP7 ODIN (www.odin-vitd.eu). Η διαδικασία τυποποίησης περιγράφεται στα ακόλουθα τρία βήματα:

1. Χρήση των αποτελεσμάτων όπως προέκυψαν από τη διεργαστηριακή συγκριτική μελέτη για το Πρόγραμμα Κανονικοποίησης της Βιταμίνης D (VSPD) προκειμένου να αναπτυχθεί μια κύρια εξίσωση που μετατρέπει τις τιμές που είναι βασισμένες στην τωρινή διαδικασία μέτρησης (LC-tandem MS στην περίπτωση αυτή) στις διαδικασίες μέτρησης αναφοράς του πανεπιστημίου Ghent και NIST (πρωτόκολλο 1) [αυτό το βήμα είχε γίνει από την ερευνητική ομάδα του πανεπιστημίου College Cork για την προηγούμενη μέθοδο LC-tandem MS].
2. Επαναπροσδιορισμός ενός στατιστικά καθορισμένου δείγματος των αποθηκευμένων (βιο-συσσωρευμένων) ορών από τον πληθυσμό της μελέτης και ανάπτυξη μιας εξίσωσης η οποία μετατρέπει όλες τις προηγούμενες τιμές της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού στην τρέχουσα διαδικασία μέτρησης (πρωτόκολλο 2) και
3. Χρήση δύο συνόλων εξισώσεων προκειμένου να μετατραπούν οι προηγούμενες τιμές της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού στη διαδικασία μέτρησης αναφοράς.

Οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία για την τυποποίηση ήταν:

1. Τυποποιημένα επίπεδα 25(OH)D [nmol/L] = $1.6027 + 0.6615 \times (\text{Αρχικά επίπεδα } 25(\text{OH})\text{D [nmol/L]})$
2. Τυποποιημένα επίπεδα 25(OH)D [nmol/L] = $9.960 + 0.675 \times (\text{Αρχικά επίπεδα } 25(\text{OH})\text{D [nmol/L]})$

3.9 Ερωτηματολόγιο γονέων

Σημαντικές πληροφορίες δόθηκαν και από τους γονείς- κηδεμόνες των παιδιών, που κατά προτεραιότητα έπρεπε να είναι η μητέρα του παιδιού, κατά τη διάρκεια προγραμματισμένης συνέντευξης στο σχολείο με τη χρήση κατάλληλα διαμορφωμένου ερωτηματολογίου. Σκοπός του ερωτηματολογίου ήταν η συλλογή πολλών δεδομένων, στα οποία συμπεριλαμβάνονταν:

3.9.1 Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά & κοινωνικό- οικονομικά στοιχεία της οικογένειας

Μεταξύ των στοιχείων που συλλέχθηκαν από τους γονείς ήταν: α) το βάρος, το ύψος και η ηλικία του πατέρα, της μητέρας και των αδελφών του παιδιού, η καταγωγή, τα χρόνια εκπαίδευσης και το επάγγελμα του πατέρα και της μητέρας, β) ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζει ο πατέρας ή/

και η μητέρα συνολικά και εντός σπιτιού, καθώς και το χρονικό διάστημα των καπνιστικών συνηθειών των δύο γονέων, γ) το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα τα τελευταία τρία χρόνια, δ) το είδος της κατοικίας (ιδιόκτητη ή μη), καθώς και το μέγεθος (σε τετραγωνικά μέτρα: m²) της κύριας κατοικίας της οικογένειας, ε) ο αριθμός των αυτοκινήτων που υπάρχουν στην οικογένεια, στ) η οικογενειακή κατάσταση του γονέα που παραχώρησε τη συνέντευξη (Άγαμη/ ος, Παντρεμένη/ ος, Διαζευγμένη/ ος, Χήρα/ ος) και ζ) ο συνολικός αριθμός και η ταυτότητα καθενός από τα μέλη της οικογένειας που κατοικούν εντός της κύριας κατοικίας.

3.10 Ορισμοί- Κατηγοριοποιήσεις

3.10.1 Κατηγοριοποίηση Σωματικού Βάρους

Τα παιδιά που συμμετείχαν στη παρούσα μελέτη ταξινομήθηκαν ως λιποβαρή, φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, σύμφωνα με τις κατωφλικές τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI), τις σχετικές με την ηλικία και το φύλο τους, όπως ορίζονται από την Παγκόσμια Ομάδα Δράσης για την Παχυσαρκία (International Obesity Task Force, IOTF) (Cole et al., 2007, Cole et al., 2000).

3.10.2 Ορισμός ανεπάρκειας και έλλειψης βιταμίνης D

Τιμές 25- υδροξυ- βιταμίνης D < 50 nmol/ L υποδεικνύουν κίνδυνο ανεπάρκειας της βιταμίνης δεδομένου ότι τα 50 nmol/ L είναι η συγκέντρωση που απαιτείται προκειμένου το 97.5% των ατόμων άνω του ενός έτους να διατηρήσει υγιή οστά. Από την άλλη, τιμές 25- υδροξυ- βιταμίνης D < 30 nmol/ L υποδεικνύουν κίνδυνο έλλειψης της βιταμίνης. (Ross et al., 2011)

3.11 Στατιστική ανάλυση

Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανάλυση ήταν είτε συνεχείς είτε κατηγορικές. Για τη σύγκριση μεταξύ των μέσων ή διάμεσων τιμών των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν είτε οι παραμετρικοί έλεγχοι Student's T-test και αναλύσεις διακύμανσης (με διόρθωση Bonferroni για όλες τις πολλαπλές ανά ζεύγη συγκρίσεις) είτε οι μη παραμετρικοί έλεγχοι Mann-Whitney και Kruskal-Wallis για τις κανονικά και τις μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές αντίστοιχα. Για τη σύγκριση των συχνοτήτων των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson χ^2 και το 2-sample z-test για ποσοστά για όλες τις επιμέρους ανά ζεύγη συγκρίσεις. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκαν λογιστικές παλινδρομήσεις για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ πιθανών παραγόντων κινδύνου με την ανεπάρκεια και έλλειψη βιταμίνης D καθώς και τις σχέσεις μεταξύ των προγνωστικών δεικτών που αναπτύχθηκαν και των δύο αυτών κλινικών καταστάσεων (ανεπάρκεια - έλλειψη). Από τις λογιστικές αυτές παλινδρομήσεις εξήχθησαν οι Σχετικοί Λόγοι και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης αυτών των συσχετίσεων.

Πιο συγκεκριμένα, για τη διαμόρφωση των δύο δεικτών χρησιμοποιήθηκε ένα μικρότερο δείγμα από το συνολικό της μελέτης μας (1,524 παιδιά από τα 2,280) που αντιπροσωπεύει τα δύο τρίτα του συνολικού δείγματος της Healthy Growth (2,665 παιδιά). Σε αυτό το δείγμα πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές λογιστικές παλινδρομήσεις προκειμένου να υπολογιστούν οι συντελεστές συσχέτισης (β), οι Σχετικοί Λόγοι (Odds Ratio, OR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% Δ.Ε) των σχέσεων μεταξύ των παραγόντων κινδύνου (*ηλικία και φύλο παιδιών, εποχή λήψης αίματος, βαθμός αστικοποίησης, σωματικό βάρος, χρόνος μπροστά από οθόνη και επίπεδο εκπαίδευσης μητέρας*) και της ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης D αντίστοιχα. Η επιλογή των τελικών συνιστωσών που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε δείκτη έγινε βάσει μίας διαδικασίας που ακολουθήθηκε από τον Sohl κ.συν. (Sohl et al., 2014). Έτσι, σε κάθε δείκτη συμπεριλήφθηκαν σαν συνιστώσες εκείνοι οι παράγοντες κινδύνου που βρέθηκαν να σχετίζονται με έλλειψη ή ανεπάρκεια της βιταμίνης D και που είχαν ένα p-value μικρότερο από 0.157 (προεπιλεγμένο κριτήριο Akaike) (Royston et al., 2009). . Πιο συγκεκριμένα, αρχικά εντοπίστηκε ο χαμηλότερος συντελεστής συσχέτισης B από όλες τις σημαντικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν σε κάθε περίπτωση (δηλαδή με εξαρτημένη μεταβλητή είτε την ανεπάρκεια είτε την έλλειψη της βιταμίνης) και κατόπιν διαιρέθηκαν οι συντελεστές Beta της κάθε συσχέτισης με τον χαμηλότερο αυτό συντελεστή. Το αποτέλεσμα αυτής της διαίρεσης στρογγυλοποιήθηκε στην πλησιέστερη ακέραια τιμή η οποία τελικά αποτέλεσε και τη βαθμολογία της αντίστοιχης επιμέρους συνιστώσας του συνολικού προγνωστικού δείκτη. Στη συνέχεια, αθροίστηκαν τα σκορ όλων των συνιστωσών του κάθε δείκτη προκειμένου να υπολογιστεί το συνολικό σκορ κάθε παιδιού σε καθέναν από τους δύο δείκτες.

Στη συνέχεια, προσδιορίστηκαν τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των δύο προβλεπτικών σκορ στα υπόλοιπα 756 παιδιά της μελέτης (ένα τρίτο του συνολικού δείγματος των 2,280 παιδιών). Στο δείγμα αυτό, λοιπόν, πραγματοποιήθηκαν απλές λογιστικές παλινδρομήσεις προκειμένου να ελεγχθεί η πιθανότητα ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης για κάθε μία μονάδα αύξησης του σκορ σε καθέναν από τους δύο δείκτες.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 23.0 και με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$.

3.12 Βιοηθική

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με βάση τις αρχές Βιοηθικής για ανθρώπους και ζώα, όπως ορίζει η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και η ελληνική νομοθεσία. Επιπρόσθετα, τηρήθηκε η Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) και όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ενημερωθεί για τους σκοπούς της μελέτης και εγγράφως συναινέσει για την συμμετοχή τους σε αυτή.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Περιγραφικά στοιχεία

Πίνακας 4.1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο

	Σύνολο N=2386	Αγόρια N=1197	Κορίτσια N=1189	P-value†
Ηλικία (έτη)	Μέση Τιμή (T.A.) 11.2 (0.68)	Μέση Τιμή (T.A.) 11.2 (0.68)	Μέση Τιμή (T.A.) 11.2 (0.68)	0.750
Τόπος διαμονής	% (n)	% (n)	% (n)	0.183
Μεγάλες αστικές (μητροπολιτικές) περιοχές	67.4 (1608)	69.1 (827)	65.7 (781)	
Ημιαστικές περιοχές	16.3 (390)	15.2 (182)	17.5 (208)	
Αγροτικές περιοχές	16.3 (388)	15.7 (188)	16.8 (200)	
Πόλη διαμονής	% (n)	% (n)	% (n)	0.211
Αθήνα	56.5 (1349)	58.6 (701)	54.5 (648)	
Κρήτη	16.8 (400)	16.4 (196)	17.2 (204)	
Αργίνιο	14.4 (343)	13.7 (164)	15.1 (179)	
Θεσσαλονίκη	12.3 (294)	11.4 (136)	13.3 (158)	
Φυλή	% (n)	% (n)	% (n)	0.783
Κauκάσια	98.1 (2340)	98.0 (1173)	98.1 (1167)	
Μη Kauκάσια	1.9 (46)	2.0 (24)	1.9 (22)	
Εθνικότητα	% (n)	% (n)	% (n)	0.143
Ελληνική	83.9 (2003)	85.0 (1018)	82.8 (985)	
Μη ελληνική	16.1 (383)	15.0 (179)	17.2 (204)	
Επίπεδο εκπαίδευσης γονέων	% (n)	% (n)	% (n)	0.704
Και οι δύο γονείς<14 χρόνια	52.4 (1250)	52.0 (623)	52.7 (627)	
Ένας γονέας<14 χρόνια	23.5 (561)	23.1 (277)	23.9 (284)	
Και οι δύο γονείς>14 χρόνια	24.1 (575)	24.8 (297)	23.4 (278)	

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές και από τον έλεγχο χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα p-values υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $\alpha < 0,05$.

T.A.:Τυπική Απόκλιση

Ο Πίνακας 4.1 παρουσιάζει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται η ηλικία των παιδιών, ο τόπος και η πόλη διαμονής, η φυλή, η εθνικότητα καθώς και το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων. Σχετικά με την ηλικία, η μέση τιμή αυτής για τα παιδιά που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 11.2 ± 0.68 έτη. Όσον αφορά τον τόπο διαμονής, στο σύνολο του δείγματος το 67.4% των παιδιών

διέμενε σε αστική περιοχή και το 16.3% τόσο σε ημιαστική όσο και σε αγροτική. Βάσει της πόλης διαμονής, το 56.5% των παιδιών κατοικούσε στην Αθήνα, το 16.8% στην Κρήτη, το 14.4% στο Αγρίνιο και το 12.3% στη Θεσσαλονίκη. Αναφορικά με τη φυλή, το 98.1% των παιδιών ανήκαν στην καυκάσια φυλή ενώ το 1.9% στη μη-καυκάσια. Σχετικά με την εθνικότητα των παιδιών στο σύνολο του δείγματος, στο 83.9% ήταν ελληνική και στο 16.1% μη ελληνική. Τέλος, αναφορικά με το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων, το 52.4% των παιδιών είχε γονείς με επίπεδο εκπαίδευσης λιγότερο από 14 χρόνια, το 23.5% έναν γονέα με επίπεδο εκπαίδευσης λιγότερο από 14 χρόνια ενώ το 24.1% των παιδιών είχε γονείς με επίπεδο εκπαίδευσης περισσότερα από 14 χρόνια. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων για κανένα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που παρουσιάστηκαν.

Πίνακας 4.2: Περιγραφικά στοιχεία για την εποχική κατανομή του συνολικού δείγματος και ανά φύλο

	Σύνολο	Αγόρια	Κορίτσια	P-value†
<i>Εποχή</i>	% (n)	% (n)	% (n)	0.526
Χειμώνας (Ιανουάριος-Μάρτιος)	34.7 (826)	33.7 (402)	35.8 (424)	
Άνοιξη (Απρίλιος-Ιούνιος)	29.3 (697)	30.1 (359)	28.5 (338)	
Φθινόπωρο (Σεπτέμβριος-Οκτώβριος)	36.0 (855)	36.2 (432)	35.7 (423)	
<i>Μήνας</i>	% (n)	% (n)	% (n)	0.473
Ιανουάριος	7.0 (167)	7.0 (84)	7.0 (83)	
Φεβρουάριος	9.1 (216)	9.5 (113)	8.7 (103)	
Μάρτιος	18.6 (443)	17.2 (205)	20.1 (238)	
Απρίλιος	4.0 (94)	3.8 (45)	4.1 (49)	
Μάιος	24.6 (584)	25.4 (303)	23.7 (281)	
Ιούνιος	0.8 (19)	0.9 (11)	0.7 (8)	
Ιούλιος	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
Αύγουστος	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
Σεπτέμβριος	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
Οκτώβριος	13.1 (311)	14.1 (168)	12.1 (143)	
Νοέμβριος	12.8 (305)	12.0 (143)	13.7 (162)	
Δεκέμβριος	10.1 (239)	10.1 (121)	10.0 (118)	

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο χ^2 του Pearson και υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

Στον Πίνακα 4.2 παρουσιάζονται τα περιγραφικά στοιχεία σχετικά με την εποχική κατανομή του συνολικού δείγματος και ανά φύλο. Βάσει της εποχής, τον χειμώνα (Ιανουάριος-Μάρτιος)

συμμετείχε στη μελέτη το 34.7% του συνολικού δείγματος, την άνοιξη (Απρίλιος-Ιούνιος) το 29.3% και το φθινόπωρο (Σεπτέμβριος-Οκτώβριος) το 36%. Λαμβάνοντας τον μήνα σαν κριτήριο κατανομής, τον Ιανουάριο συμμετείχε στη μελέτη το 7.0% του συνολικού δείγματος, τον Φεβρουάριο το 9.1%, τον Μάρτιο το 18.6%, τον Απρίλιο το 4%, τον Μάιο το 24.6%, τον Ιούνιο το 0.8%, τον Ιούλιο, τον Αύγουστο και τον Σεπτέμβριο δεν υπήρξε συμμετοχή (0%), τον Οκτώβριο 13.1%, τον Νοέμβριο 12.8% και τέλος τον Δεκέμβριο 10.1%. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ούτε για την εποχή ούτε για το μήνα συμμετοχής.

Πίνακας 4.3: Ανθρωπομετρικά δεδομένα για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο

	Σύνολο	Αγόρια	Κορίτσια	P-value†
Ανθρωπομετρήσεις	Μέση Τιμή (T.A.) N=2386	Μέση Τιμή (T.A.) N=1197	Μέση Τιμή (T.A.) N=1189	
Βάρος (kg)	45.4 (11.0)	45.5 (11.1)	45.3 (10.8)	0.645
Ύψος (cm)	148.7 (7.82)	148.2 (7.40)	149.2 (8.19)	0.002
ΔΜΣ (kg/m ²)	20.3 (3.82)	20.5 (3.95)	20.2 (3.69)	0.017
Περιφέρεια μέσης (cm)	68.9 (9.66)	70.0 (10.1)	67.7 (9.02)	<0.001
Κατηγοριοποίηση βάσει του σωματικού βάρους	% (n)	% (n)	% (n)	0.002
Λιποβαρές & Φυσιολογικό βάρος	57.9 (1379)	55.3 (660)	60.6 (719)*	
Υπέρβαρο	30.4 (724)	31.0 (370)	29.8 (354)	
Παχυσαρκία	11.6 (277)	13.7 (164)	9.5 (113)*	
Κατηγοριοποίηση βάσει της περιφέρειας μέσης	% (n)	% (n)	% (n)	0.384
Κεντρική παχυσαρκία (Περιφέρεια μέσης ≥90 ^ο εκατοστημόριο)	15.4 (365)	16.0 (191)	14.7 (174)	
Φυσιολογική (Περιφέρεια μέσης <90 ^ο εκατοστημόριο)	84.6 (2012)	84.0 (1003)	85.3 (1009)	

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές και από τον έλεγχο χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα p-values υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

T.A.: Τυπική Απόκλιση

Στον Πίνακα 4.3 παρουσιάζονται ανθρωπομετρικά δεδομένα για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο. Αναφορικά με τις ανθρωπομετρήσεις, στο σύνολο του δείγματος η μέση τιμή για το βάρος προέκυψε $45.4 \pm 11 \text{ kg}$, για το ύψος $148.7 \pm 7.82 \text{ cm}$, για τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) $20.3 \pm 3.82 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ και για την περιφέρεια μέσης $68.9 \pm 9.66 \text{ cm}$. Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση

βάσει του σωματικού βάρους, το 57.9% του συνόλου των παιδιών είχε λιποβαρές και φυσιολογικό βάρος, το 30.4% αυτών ήταν υπέρβαρα και το 11.6% παχύσαρκα. Επίσης, από την κατηγοριοποίηση βάσει της περιφέρειας μέσης, το 15.4% των παιδιών χαρακτηριζόταν από κεντρικού τύπου παχυσαρκία ενώ το 84.6% είχε φυσιολογική περιφέρεια μέσης. Τέλος, παρατηρήθηκαν ορισμένες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Συγκεκριμένα, τα κορίτσια ήταν ψηλότερα από τα αγόρια (149.2 ± 8.19 cm έναντι 148.2 ± 7.40 cm, $p = 0.002$) και είχαν χαμηλότερο ΔΜΣ (20.2 ± 3.69 kg/m² έναντι 20.5 ± 3.95 kg/m², $p = 0.017$) και μικρότερη περιφέρεια μέσης (67.7 ± 9.02 έναντι 70.0 ± 10.1 , $p < 0.001$) από αυτά. Επιπλέον, τα κορίτσια είχαν σε υψηλότερο ποσοστό λιποβαρές και φυσιολογικό βάρος συγκριτικά με τα αγόρια (60.6% έναντι 55.3, $p = 0.002$) και εμφάνιζαν σε μικρότερο ποσοστό παχυσαρκία σε σχέση με αυτά (9.5% έναντι 13.7%, $p = 0.002$).

Πίνακας 4.4: Ποσοστά παιδιών στην Ελλάδα που δεν πληρούν τις συστάσεις αναφορικά με τη φυσική δραστηριότητα και χρόνος μπροστά από οθόνη για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο

	Σύνολο	Αγόρια	Κορίτσια	P-value†
Φυσική δραστηριότητα	Μέση Τιμή (T.A.)	Μέση Τιμή (T.A.)	Μέση Τιμή (T.A.)	
Μέτρια προς έντονη (λεπτά/ημέρα)	N=2383 67.7 (62.7)	N=1195 78.5 (65.5)	N=1188 57.0 (57.8)	<0.001
Αριθμός βημάτων την ημέρα	N=2382 13294.6 (5257.5) Διάμεσος (IQR)	N=1194 14781.5 (5663.9) Διάμεσος (IQR)	N=1188 11800.1 (4329.6) Διάμεσος (IQR)	<0.001
Μέτρια προς έντονη (λεπτά/ημέρα)	52.1 (21.4, 96.4) 12500.7	64.3 (31.4, 114.3) 13947.1	42.9 (14.3, 82.0) 11282.4	
Αριθμός βημάτων την ημέρα	(9884.6, 16000.0)	(11000.0, 17993.1)	(9126.1, 13889.5)	
Κάτω των συστάσεων	% (n)	% (n)	% (n)	
Μέτρια προς έντονη(<60 λεπτά/ημέρα)	54.8 (1305)	46.3 (553)	53.7 (642)	<0.001
Αριθμός βημάτων την ημέρα(<12000 βήματα για τα κορίτσια και <13000 για τα αγόρια)	50.5 (1204)	42.1 (503)	59.0 (701)	<0.001
Καθιστική συμπεριφορά	Μέση Τιμή (T.A.)	Μέση Τιμή (T.A.)	Μέση Τιμή (T.A.)	
Χρόνος μπροστά από οθόνη (ώρες/ημέρα)	N=2343 3.05 (1.81)	N=1169 3.07 (1.80)	N=1174 3.03 (1.81)	0.635
Χρόνος μπροστά από οθόνη (ώρες/ημέρα)	Διάμεσος (IQR) 2.71 (1.86, 3.98)	Διάμεσος (IQR) 2.71 (1.86, 3.96)	Διάμεσος (IQR) 2.64 (1.79, 3.98)	
Πάνω από τις συστάσεις	% (n)	% (n)	% (n)	
Χρόνος μπροστά από οθόνη(>2 ώρες/ημέρα)	49.3 (1154)	49.8 (582)	48.7 (572)	0.607

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές και από τον έλεγχο χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα p-values υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

T.A.: Τυπική Απόκλιση

IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

Στον Πίνακα 4.4 παρουσιάζονται τα ποσοστά των παιδιών στην Ελλάδα που δεν πληρούν τις συστάσεις αναφορικά με τη φυσική δραστηριότητα και ο χρόνος που περνούν καθημερινά μπροστά από την οθόνη, τόσο για το συνολικό δείγμα όσο και ανά φύλο. Στο σύνολο του

δείγματος, λοιπόν, η μέση τιμή και η διάμεσος της διάρκειας της μέτριας προς έντονης φυσικής δραστηριότητας ήταν 67.7 ± 62.7 λεπτά/ημέρα και 52.1 (21.4, 96.4) αντίστοιχα. Ο μέσος αριθμός των βημάτων ημερησίως ήταν 13294.6 ± 5257.5 και η διάμεση τιμή 12500.7 (9884.6, 16000.0). Το ποσοστό των παιδιών που δεν πληρούσαν τις συστάσεις της μέτριας προς έντονης φυσικής δραστηριότητας ήταν 54.8% ενώ το 50.5% των παιδιών έκανε ημερησίως λιγότερα βήματα από τα προτεινόμενα βάσει των συστάσεων. Ακόμη, ο μέσος χρόνος και η διάμεσος μπροστά από οθόνη ήταν 3.05 ± 1.81 ώρες ημερησίως και 2.71 (1.86, 3.98) αντίστοιχα ενώ το 49.3% των παιδιών περνούσε μεγαλύτερο χρόνο μπροστά από την οθόνη συγκριτικά με αυτόν που όριζαν οι συστάσεις. Όπως διαφαίνεται και στον πίνακα, προέκυψαν διάφορες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Αναλυτικότερα, τα αγόρια δείχθηκε ότι κάνουν περισσότερη μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα καθημερινά (78.5 ± 65.5 λεπτά/ημέρα έναντι 57.0 ± 57.8 λεπτά/ημέρα, $p < 0.001$) και περισσότερα βήματα ημερησίως συγκριτικά με τα κορίτσια (14781.5 ± 5663.9 βήματα ημερησίως έναντι 11800.1 ± 4329.6 βήματα ημερησίως, $p < 0.001$). Ακόμη, προέκυψε ότι το 25%, 50% και 75% του δείγματος των αγοριών πραγματοποιούσε περισσότερη μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα καθημερινά (31.4 λεπτά/ημέρα έναντι 14.3 λεπτά/ημέρα - 64.3 λεπτά/ημέρα έναντι 42.9 λεπτά/ημέρα - 114.3 λεπτά/ημέρα έναντι 82.0 λεπτά/ημέρα, $p < 0.001$) και περισσότερα βήματα ημερησίως (11000.0 βήματα ημερησίως έναντι 9126.1 βήματα ημερησίως - 13947.1 βήματα ημερησίως έναντι 11282.4 βήματα ημερησίως - 17993.0 βήματα ημερησίως έναντι 13889.5 βήματα ημερησίως, $p < 0.001$) συγκριτικά με το 25%, 50% και 75% του δείγματος των κοριτσιών. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των κοριτσιών που δεν πληρούσαν τόσο τις συστάσεις για μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα (53.7% έναντι 46.3%, $p < 0.001$) όσο και για τον αριθμό των βημάτων καθημερινά (59.0% έναντι 42.1%, $p < 0.001$) βρέθηκε να είναι υψηλότερο έναντι αυτό των αγοριών.

4.2 Δεδομένα για τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό

Πίνακας 4.5: Επίπεδα 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης D βάσει διαφορετικών κατωφλίων στο συνολικό δείγμα και ανά φύλο

	Σύνολο (n=2386)	Αγόρια (n=1195)	Κορίτσια (n=1191)	P-value†
Επίπεδα 25-OH βιταμίνης D ορού (nmol/L)	Μέση Τιμή (T.A.) 49.2 (14.2) Διάμεσος (IQR) 49.1 (40.0, 58.4)	Μέση Τιμή (T.A.) 51.2 (14.4) Διάμεσος (IQR) 50.7 (41.9, 59.9)	Μέση Τιμή (T.A.) 47.3 (13.9) Διάμεσος (IQR) 47.8 (38.2, 56.0)	<0.001
Επίπεδα βιταμίνης D	% (n)	% (n)	% (n)	
25-OH βιταμίνη D < 75nmol/L	96.1 (2293)	94.9 (1134)	97.3 (1157)	0.002
25-OH βιταμίνη D < 50nmol/L	52.9 (1263)	48.4 (578)	57.5 (685)	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 40nmol/L	24.9 (594)	20.3 (243)	29.5 (351)	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 30nmol/L	9.2 (220)	6.9 (82)	11.6 (138)	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 25nmol/L	4.8 (115)	3.3 (39)	6.4 (76)	<0.001

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο Student's T-test για τις συνεχείς μεταβλητές και από τον έλεγχο χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα p-values υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ αγοριών και κοριτσιών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

T.A.: Τυπική Απόκλιση

IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

Στον Πίνακα 4.5 παρουσιάζονται τα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και ο επιπολασμός ανεπάρκειας της βιταμίνης D βάσει διαφορετικών κατωφλίων, στο συνολικό δείγμα και ανά φύλο. Η μέση τιμή και η διάμεσος της 25-OH βιταμίνης D ορού ήταν ίση με 49.2 ± 14.2 nmol/L και 49.1 (40.0, 58.4) αντίστοιχα για το σύνολο του δείγματος και το ποσοστό των παιδιών με επίπεδα 25-OH βιταμίνης D κάτω από 70, 50, 40, 30 και 25 nmol/L ήταν 96.1%, 52.9%, 24.9%, 9.2% και 4.8% αντίστοιχα. Επιπλέον, προέκυψαν και στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της 25-OH βιταμίνης D ορού των αγοριών ήταν υψηλότερα από αυτά των κοριτσιών (51.2 ± 14.4 nmol/l έναντι 47.3 ± 13.9 nmol/l, $p < 0.001$) και το 25%, 50% και 75% του δείγματος των αγοριών είχε υψηλότερα επίπεδα της βιταμίνης συγκριτικά με το 25%, 50% και 75% του δείγματος των κοριτσιών (41.9 nmol/l έναντι 38.2 nmol/l - 50.7 nmol/l έναντι 47.8 nmol/l – 59.9 nmol/l έναντι 56.0 nmol/l, $p < 0.001$). Ακόμη, τα κορίτσια εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό επίπεδα βιταμίνης D μικρότερα των 75 (97.3% έναντι 94.9%, $p = 0.002$), 50 (57.5% έναντι 48.4%, $p < 0.001$), 40 (29.5% έναντι 20.3%, $p < 0.001$), 30 (11.6% έναντι 6.9%, $p < 0.001$) και 25 nmol/L (6.4% έναντι 3.3%, $p < 0.001$) συγκριτικά με τα αγόρια.

Πίνακας 4.6.: Εποχικές* διαφορές στα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και στον επιπολασμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης με τη χρήση διαφορετικών κατωφλίων

	Χειμώνας (Ιανουάριος- Μάρτιος) (n=823)	Άνοιξη (Απρίλιος- Ιούνιος) (673)	Φθινόπωρο (Οκτώβριος- Δεκέμβριος) (857)	P-value†
Επίπεδα 25-OH βιταμίνης D ορού (nmol/L)	Μέση Τιμή (T.A.) 48.3 (11.7) ^{α,β} Διάμεσος (IQR) 48.4 (40.6, 55.9)	Μέση Τιμή (T.A.) 44.3 (11.1) ^{α,γ} Διάμεσος (IQR) 43.6 (37.3, 50.6)	Μέση Τιμή (T.A.) 56.4 (13.4) ^{β,γ} Διάμεσος (IQR) 55.6 (47.6, 63.7)	<0.001
Επίπεδα βιταμίνης D	% (n)	% (n)	% (n)	
25-OH βιταμίνη D < 75nmol/L	98.4 (810) ^β	99.4 (669) ^γ	91.7 (786) ^{β,γ}	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 50nmol/L	57.1 (470) ^{α,β}	73.1 (492) ^{α,γ}	31.9 (273) ^{β,γ}	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 40nmol/L	23.5 (193) ^{α,β}	35.7 (240) ^{α,γ}	9.6 (82) ^{β,γ}	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 30nmol/L	5.8(48) ^β	9.1 (61) ^γ	1.5 (13) ^{β,γ}	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 25nmol/L	1.2 (10) ^α	3.6 (24) ^{α,γ}	0.5 (4) ^γ	<0.001

*Οι εποχές ορίστηκαν όπως υποδεικνύεται στον πίνακα.

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο ANOVA (One Way Analysis of Variance) για τις συνεχείς μεταβλητές (με τη χρήση της μεθόδου Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις/posthoc) και από τον έλεγχο χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές (με τη χρήση της μεθόδου 2-sample z-test για ποσοστά για τις πολλαπλές συγκρίσεις/posthoc). Τα p-values υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των εποχών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

T.A.: Τυπική Απόκλιση

IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

Οι αριθμοί που μοιράζονται τα ίδια γράμματα (α,β,γ) ξεχωρίζουν σημαντικά μεταξύ τους

Στον Πίνακα 4.6 παρουσιάζονται οι εποχικές διαφορές στα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και στον επιπολασμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης, με τη χρήση διαφορετικών κατωφλίων. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή των επιπέδων της 25-OH βιταμίνης D για το χειμώνα ήταν 48.3 ± 11.7 nmol/l, για την άνοιξη 44.3 ± 11.1 nmol/l και για το φθινόπωρο 56.4 ± 13.4 nmol/l. Αναφορικά με τη διάμεση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης, ήταν 48.4 (40.6, 55.9) για τον χειμώνα, 43.6 (37.3, 50.6) για την άνοιξη και 55.6 (47.6, 63.7) για το φθινόπωρο. Για τον χειμώνα, το ποσοστό των παιδιών με επίπεδα βιταμίνης D κάτω των 70, 50, 40, 30 και 25 nmol/l ήταν 98.4%, 57.1%, 23.5%, 5.8% και 1.2% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την άνοιξη ήταν 99.4%, 73.1%, 35.7%, 9.1% και 3.6% ενώ για το καλοκαίρι 91.7%, 31.9%, 9.6%, 1.5% και 0.5%. Από τον πίνακα διαφαίνεται ότι προέκυψαν στατιστικά σημαντικές εποχικές διαφορές στα επίπεδα της βιταμίνης. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης ήταν υψηλότερη το χειμώνα συγκριτικά με την άνοιξη (48.3 ± 11.7 nmol/l έναντι 44.3 ± 11.1 , $p < 0.001$) αλλά χαμηλότερη το χειμώνα συγκριτικά με το φθινόπωρο (48.3 ± 11.7 nmol/l έναντι 56.4 ± 13.4 nmol/l, $p < 0.001$). Επίσης, η

μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης το φθινόπωρο ήταν υψηλότερη από αυτή της άνοιξης (56.4 ± 13.4 nmol/l έναντι 44.3 ± 11.1 , $p < 0.001$). Ακόμη, υψηλότερο ήταν το ποσοστό των παιδιών που είχαν 25-OH βιταμίνη D < 75 nmol/L το χειμώνα σε σύγκριση με το φθινόπωρο (98.4% έναντι 91.7%, $p < 0.001$) αλλά και την άνοιξη συγκριτικά με τους φθινοπωρινούς μήνες (99.4 έναντι 91.7%, $p < 0.001$). Επιπρόσθετα, το ποσοστό των παιδιών που είχαν 25-OH βιταμίνη D < 50 nmol/L ήταν υψηλότερο την άνοιξη σε σύγκριση με τον χειμώνα (73.1% έναντι 57.1%, $p < 0.001$), το χειμώνα σε σύγκριση με το φθινόπωρο (57.1% έναντι 31.9%, $p < 0.001$) και την άνοιξη σε σύγκριση με το φθινόπωρο (73.1% έναντι 31.9%, $p < 0.001$). Όσον αφορά το ποσοστό των παιδιών που είχαν 25-OH βιταμίνη D < 40 nmol/L, ήταν υψηλότερο την άνοιξη σε σύγκριση με το χειμώνα (35.7% έναντι 23.5%, $p < 0.001$), το χειμώνα σε σύγκριση με το φθινόπωρο (23.5% έναντι 9.6%, $p < 0.001$) και την άνοιξη σε σύγκριση με τους φθινοπωρινούς μήνες (35.7% έναντι 9.6%, $p < 0.001$). Επιπλέον, επίπεδα 25-OH βιταμίνης D < 30 nmol/L εμφάνισαν σε υψηλότερο ποσοστό τα παιδιά το χειμώνα (5.8% έναντι 1.5%, $p < 0.001$) και την άνοιξη (9.1% έναντι 1.5%, $p < 0.001$) συγκριτικά με το φθινόπωρο. Τέλος, το ποσοστό των παιδιών με επίπεδα βιταμίνης < 25 nmol/L ήταν υψηλότερο την άνοιξη σε σχέση με το χειμώνα (3.6% έναντι 1.2%, $p < 0.001$) αλλά και το φθινόπωρο (3.6% έναντι 0.5%, $p < 0.001$).

Πίνακας 4.7 : Διαφορές στα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και στον επιπολασμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης με τη χρήση διαφορετικών κατωφλίων βάσει του βαθμού αστικοποίησης του πληθυσμού

	Μεγάλες αστικές (μητροπολιτικές) περιοχές (n=1603)	Ημιαστικές περιοχές (n=359)	Αγροτικές περιοχές (n=391)	P-value†
Επίπεδα 25-OH βιταμίνης D ορού (nmol/L)	Μέση Τιμή (Τ.Α.) 49.5 (13.2) ^β Διάμεσος (IQR) 48.4 (40.3, 57.6)	Μέση Τιμή (Τ.Α.) 49.5 (13.2) ^{β,γ} Διάμεσος (IQR) 48.8 (40.7, 58.4)	Μέση Τιμή (Τ.Α.) 53.4 (12.3) ^{β,γ} Διάμεσος (IQR) 52.8 (45.6, 60.5)	<0.001
Επίπεδα βιταμίνης D	% (n)	% (n)	% (n)	
25-OH βιταμίνη D < 75nmol/L	96.3 (1544)	97.5 (350)	94.9 (371)	0.166
25-OH βιταμίνη D < 50nmol/L	55.1 (884) ^α	52.4 (188) ^β	41.7 (163) ^{α,β}	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 40nmol/L	23.8 (382) ^α	23.1 (83) ^β	12.8 (50) ^{α,β}	<0.001
25-OH βιταμίνη D < 30nmol/L	5.4 (86) ^α	7.8 (28) ^β	2.0 (8) ^{α,β}	0.002
25-OH βιταμίνη D < 25nmol/L	1.6 (26)	2.2 (8)	1.0 (4)	0.425

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο ANOVA (OneWayAnalysisofVariance) για τις συνεχείς μεταβλητές (με τη χρήση της μεθόδου Bonferroniγια πολλαπλές συγκρίσεις/posthoc) και από τον έλεγχο χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές (με τη χρήση της μεθόδου 2-sample z-test για ποσοστά για τις πολλαπλές συγκρίσεις/posthoc). Τα p-values υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των τριών διαφορετικών περιοχών.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

Τ.Α.: ΤυπικήΑπόκλιση

IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

Οι αριθμοί που μοιράζονται τα ίδια γράμματα (α,β,γ) ξεχωρίζουν σημαντικά μεταξύ τους

Ο Πίνακας 4.7 παρουσιάζει τις διαφορές στα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και στον επιπολασμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης με τη χρήση διαφορετικών κατωφλίων βάσει του βαθμού αστικοποίησης του πληθυσμού. Η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης ήταν 49.5 ± 13.2 nmol/l για τις μεγάλες αστικές και ημιαστικές περιοχές ενώ βρέθηκε ίση με 53.4 ± 12.3 nmol/l για τις αγροτικές περιοχές. Η διάμεση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης προέκυψε ίση με 48.4 (40.3, 57.6) για τις μεγάλες αστικές περιοχές ενώ για τις ημιαστικές και τις αγροτικές οι αντίστοιχες τιμές ήταν 48.8 (40.7, 58.4) και 52.8 (45.6, 60.5) αντίστοιχα. Επίπεδα της βιταμίνης μικρότερα από 75, 50, 40, 30 και 25 nmol/l είχε το 96,3%, το 55.1%, το 23.8%, το 5.4% και το 1.6% αντίστοιχα των ατόμων που ζούσαν σε αστικές περιοχές. Για τα άτομα που ζούσαν σε ημιαστικές και αγροτικές περιοχές, τα ποσοστά ήταν 97.5%, 52.4%, 23.1%, 7.8% , 2.2% και 94.9%, 41.7%, 12.8%, 2.0% και 1.0% αντίστοιχα. Από τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν για τον συγκεκριμένο πίνακα, προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων της βιταμίνης βάσει του βαθμού αστικοποίησης. Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης προέκυψε υψηλότερη για τις αγροτικές περιοχές συγκριτικά

με τις αστικές και τις ημιαστικές (53.4 ± 12.3 nmol/l έναντι 49.5 ± 13.2 nmol/l , $p < 0.001$) . Ακόμη, τα ποσοστό των παιδιών με επίπεδα βιταμίνης κάτω των 50 (55.1% - 52.4% έναντι 41.7%, $p < 0.001$) , 40 (23.8% - 23.1% έναντι 12.8%, $p < 0.001$) και 30 nmol/l (5.4% - 7.8% έναντι 2.0%, $p = 0.002$) ήταν υψηλότερα για τα παιδιά που ζούσαν σε αστικές και ημιαστικές περιοχές συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά για τα παιδιά που κατοικούσαν σε αγροτικές περιοχές.

Πίνακας 4.8: Διαφορές στα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και στον επιπολασμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης με τη χρήση διαφορετικών κατωφλίων βάσει της κατηγοριοποίησης σύμφωνα με το σωματικό βάρος

	Λιποβαρές/ Φυσιολογικό βάρος (n=1362)	Υπέρβαρο (n=715)	Παχυσαρκία (n=272)	P-value†
Επίπεδα 25-OH βιταμίνης D ορού (nmol/L)	Μέση Τιμή (T.A.) 50.7 (13.5) ^β Διάμεσος (IQR) 49.7 (41.4, 58.9)	Μέση Τιμή (T.A.) 49.9 (12.6) Διάμεσος (IQR) 49.5 (41.4, 57.6)	Μέση Τιμή (T.A.) 47.8 (12.5) ^β Διάμεσος (IQR) 47.0 (38.7, 54.8)	0.004
Επίπεδα βιταμίνης D	% (n)	% (n)	% (n)	
25-OH βιταμίνηD< 75nmol/L	95.7 (1304)	97.1 (694)	96.7 (263)	0.296
25-OH βιταμίνηD< 50nmol/L	51.3 (699) ^β	57.9 (371)	59.6 (162) ^β	0.043
25-OH βιταμίνηD< 40nmol/L	20.8 (273) ^β	21.8 (156)	27.6 (75) ^β	0.047
25-OH βιταμίνηD< 30nmol/L	5.2 (71)	4.8 (34)	6.3 (17)	0.639
25-OH βιταμίνηD< 25nmol/L	1.7 (23)	1.0 (7)	2.9 (8)	0.088

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο ANOVA (One Way Analysis of Variance) για τις συνεχείς μεταβλητές (με τη χρήση της μεθόδου Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις/posthoc) και από τον έλεγχο χ^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές (με τη χρήση της μεθόδου 2-sample z-test για ποσοστά για τις πολλαπλές συγκρίσεις/posthoc). Τα p-values υποδεικνύουν τη σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των τριών κατηγοριών βάσει του σωματικού βάρους.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

T.A.: Τυπική Απόκλιση

IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος

Οι αριθμοί που μοιράζονται τα ίδια γράμματα (α,β,γ) ξεχωρίζουν σημαντικά μεταξύ τους

Στον Πίνακα 4.8 διαφαίνονται οι διαφορές στα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D ορού και στον επιπολασμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης με τη χρήση διαφορετικών κατωφλίων, βάσει της κατηγοριοποίησης σύμφωνα με το σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης ήταν 50.7 ± 13.5 nmol/l για τα παιδιά που είχαν λιποβαρές/φυσιολογικό βάρος, 49.9 ± 12.6 nmol/l για τα υπέρβαρα παιδιά και 47.8 ± 12.5 nmol/l για τα παχύσαρκα. Όσον αφορά τη διάμεση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης, ήταν 49.7 (41.4, 58.9) για τα λιποβαρή/νορμοβαρή παιδιά, 49.5 (41.4, 57.6) για τα υπέρβαρα και 47.0 (38.7, 54.8) για τα παχύσαρκα παιδιά. Τα ποσοστά των παιδιών που εμφάνιζαν τιμές 25-OH βιταμίνης D κάτω των 75, 50, 40, 30 και 25 nmol/l ήταν 95.7%, 51.3%, 20.8%, 5.2% και 1.7% αντίστοιχα για τα παιδιά με λιποβαρές/φυσιολογικό βάρος, 97.1%, 57.9%, 21.8%, 4.8% και 1.0% για τα υπέρβαρα παιδιά και 96.7%, 59.6%, 27.6%, 6.3% και 2.9% για τα παχύσαρκα. Τέλος, στον πίνακα παρουσιάζονται και ορισμένες στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της βιταμίνης βάσει της κατηγοριοποίησης των παιδιών σύμφωνα με το σωματικό βάρος. Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή των επιπέδων της βιταμίνης ήταν υψηλότερη για τα ελλιποβαρή/νορμοβαρή παιδιά συγκριτικά με τα παχύσαρκα (50.7 ± 13.5 nmol/l έναντι 47.8 ± 12.5 nmol/l, $p = 0.004$). Ακόμη, τα ποσοστά των παιδιών με επίπεδα της βιταμίνης μικρότερα από 50 (59.6% έναντι 51.3%, $p = 0.043$) και 40 nmol/l (27.6% έναντι 20.8%, $p = 0.047$) ήταν υψηλότερα για τα παχύσαρκα παιδιά σε σύγκριση με τα ελλιποβαρή/νορμοβαρή.

4.3 Δημιουργία και έλεγχος προβλεπτικής ικανότητας ενός δείκτη εκτίμησης της πιθανότητας ανεπάρκειας βιταμίνης D σε παιδικό μαθητικό πληθυσμό στην Ελλάδα

Πίνακας 4.9: Συσχετίσεις μεταξύ χαμηλών επιπέδων 25-OH βιταμίνης D και παραγόντων κινδύνου σε ένα υποσύνολο (66.7% του συνολικού δείγματος) παιδιών ηλικίας 9-13 ετών (n=1,524)

	25(OH)D <50nmol/L			25(OH)D <30nmol/L		
Παράγοντες κινδύνου	Συντελεστής παλινδρόμησης (B)	OR (95% ΔΕ)	Σκορ	Συντελεστής παλινδρόμησης (B)	OR (95% ΔΕ)	Σκορ
Ηλικία	0.516	1.7 (1.4, 2.0)	2 (ανά έτος)	0.688	2.0 (1.4, 2.8)	2 (ανά έτος)
Εποχή						
Φθινόπωρο (Σεπτέμβριος-Δεκέμβριος)	-	-	0	-	-	0
Χειμώνας (Ιανουάριος-Μάρτιος)	1.041	2.8 (2.2, 3.6)	3	1.472	4.4 (2.0, 9.6)	5
Άνοιξη(Απρίλιος-Ιούνιος)	1.709	5.5 (4.2, 7.3)	5	1.925	6.9 (3.2, 14.8)	6
Τόπος διαμονής						
Αγροτικές περιοχές	-	-	0	-	-	0
Αστικές/ημιαστικές περιοχές	0.389	1.5 (1.1, 1.9)	1	0.662	1.9 (0.9, 4.3)	2
Φύλο						
Αγόρι	-	-	0	-	-	0
Κορίτσι	0.330	1.4 (1.1, 1.7)	1	0.715	2.0 (1.3, 3.3)	2
Σωματικό βάρος παιδιών						
Μη παχύσαρκα	-	-	0	-	-	0

Παχύσαρκα	0.360	1.43 (1.0, 2.0)	1	0.302	1.4 (0.7, 2.6)	1
Χρόνος μπροστά από οθόνη						
<2 ώρες/ημέρα	-	-	0	-	-	-
2-4 ώρες/ημέρα	0.158	1.2 (0.9, 1.5)	0	-0.156	0.9 (0.5, 1.5)	-
4-6 ώρες/ημέρα	0.021	1.0 (0.8, 1.4)	0	-0.257	0.8 (0.4, 1.6)	-
>6 ώρες/ημέρα	0.511	1.7 (1.1, 2.6)	2	0.477	1.6 (0.7, 3.7)	-
Εκπαίδευση μητέρας						
>14 έτη	-	-	0	-	-	0
9-14 έτη	0.379	1.5 (1.2, 1.8)	1	0.572	1.7 (1.0, 3.1)	2
<9 έτη	0.522	1.7 (1.3, 2.2)	2	0.611	1.8 (1.0, 3.4)	2

OR-Odds Ratio: Σχετικός Λόγος Πιθανοτήτων

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Ο Πίνακας 4.9 παρουσιάζει τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει από πολλαπλές λογιστικές παλινδρομήσεις για τη διερεύνηση της σχέσης (εξαγωγή των Σχετικών Λόγων) μεταξύ διαφορετικών παραγόντων κινδύνου για υποβιταμίνωση D με την ανεπάρκεια και την έλλειψη της βιταμίνης αντίστοιχα.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις συσχετίσεις με την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, παρατηρήθηκε ότι για κάθε ένα έτος αύξησης της ηλικίας η πιθανότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης είναι 1.7 φορές μεγαλύτερη. Επιπρόσθετα, τα παιδιά που μετρήθηκαν τον χειμώνα και την άνοιξη είχαν 2.8 και 5.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D σε σύγκριση με τα παιδιά που μετρήθηκαν το φθινόπωρο. Αντίστοιχα, τα παιδιά από αστικές-ημιαστικές περιοχές συγκριτικά με αγροτικές περιοχές και τα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια είχαν 1.5 και 1.4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ανεπάρκεια της υπό εξέταση βιταμίνης. Επιπλέον, τα παχύσαρκα παιδιά και τα παιδιά που αφιέρωναν πάνω από έξι ώρες ημερησίως σε δραστηριότητες οθόνης είχαν 1.4 και 1.7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D σε σύγκριση με τα μη παχύσαρκα και τα παιδιά που αφιέρωναν λιγότερο από δύο ώρες την ημέρα σε δραστηριότητες οθόνης αντίστοιχα. Τέλος, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν 9-14 χρόνια εκπαίδευσης και λιγότερο από 9 χρόνια εκπαίδευσης, βρέθηκαν να έχουν 1.5 και 1.7 μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας βιταμίνης D σε σύγκριση με τα παιδιά που οι μητέρες τους είχαν περισσότερα από 14 χρόνια εκπαίδευσης.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις συσχετίσεις με την έλλειψη της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης, παρατηρήθηκε ότι για κάθε ένα έτος αύξησης της ηλικίας η πιθανότητα έλλειψης της βιταμίνης είναι 2 φορές μεγαλύτερη. Ακόμη, τα παιδιά των οποίων οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν τον χειμώνα και την άνοιξη, είχαν 1.472 και 1.25 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν έλλειψη βιταμίνης D σε σύγκριση με τα παιδιά που μετρήθηκαν το φθινόπωρο. Επιπλέον, τα παιδιά που κατοικούσαν σε αστικές/ημιαστικές περιοχές είχαν 1.9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα έλλειψης της υπό αναφορά βιταμίνης συγκριτικά με τα παιδιά που διέμεναν σε αγροτικές περιοχές. Επιπρόσθετα, τα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια και τα παχύσαρκα σε σχέση με τα μη παχύσαρκα παιδιά είχαν 0.715 και 1.4 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν έλλειψη της βιταμίνης. Τέλος, τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν 9-14 χρόνια εκπαίδευσης και λιγότερο από 9 χρόνια εκπαίδευσης, βρέθηκαν να έχουν 0.572 και 0.611 μεγαλύτερη πιθανότητα έλλειψης βιταμίνης D σε σύγκριση με τα παιδιά που οι μητέρες τους είχαν περισσότερα από 14 χρόνια εκπαίδευσης.

Οι μεταβλητές που βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά τόσο με την ανεπάρκεια όσο και με την έλλειψη βιταμίνης D, χρησιμοποιήθηκαν ως συνιστώσες για τον σχεδιασμό του δείκτη πρόβλεψης καθεμιάς από αυτές τις δύο καταστάσεις. Πιο συγκεκριμένα, αρχικά εντοπίστηκε ο χαμηλότερος συντελεστής συσχέτισης B από όλες τις σημαντικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν σε κάθε περίπτωση (δηλαδή με εξαρτημένη μεταβλητή είτε την ανεπάρκεια είτε την έλλειψη της βιταμίνης) και κατόπιν διαιρέθηκαν οι συντελεστές Beta της κάθε συσχέτισης με τον χαμηλότερο αυτό συντελεστή. Το αποτέλεσμα αυτής της διαίρεσης στρογγυλοποιήθηκε στην πλησιέστερη ακέραια τιμή η οποία τελικά αποτέλεσε και τη βαθμολογία της αντίστοιχης επιμέρους συνιστώσας του συνολικού προγνωστικού δείκτη.

Πίνακας 4.10: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των δύο προβλεπτικών σκορ για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο

	Σύνολο (n=756)	Αγόρια (n=366)	Κορίτσια (n=390)	P-value
Σκορ δείκτη με προβλεπτική ικανότητα εντοπισμού “ 25(OH)D ορού< 30 nmol/L”				
Μέση Τιμή	11.0	9.9	12.1	<0.001
T.A.	3.8	3.8	3.6	
Διάμεσος	11.0	11.0	13.0	
IQR	8.0-14.0	6.0-13.0	10.0-15.0	
Ελάχιστο	2.0	2.0	2.0	
Μέγιστο	19.0	17.0	19.0	
Σκορ δείκτη με προβλεπτική ικανότητα εντοπισμού “ 25(OH)D ορού < 50 nmol/L”				
Μέση Τιμή	8.3	7.8	8.9	<0.001
T.A.	3.2	3.2	3.1	
Διάμεσος	8.0	8.0	9.0	
IQR	6.0-11.0	5.0-10.0	7.0-11.0	
Ελάχιστο	1.0	1.0	1.0	
Μέγιστο	16.0	15.0	16.0	

TA: Τυπική Απόκλιση, IQR: Ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25° -75° εκατοστημόριο)

Στον Πίνακα 4.10 διαφαίνονται τα στατιστικά περιγραφικά μεγέθη της συνολικής βαθμολογίας καθενός από τους δύο προγνωστικούς δείκτες. Αναφορικά με τον δείκτη πρόβλεψης της έλλειψης βιταμίνης D, η μέση και η διάμεση τιμή του ήταν 11 βαθμοί με ένα εύρος βαθμολογίας από 2 έως 19 βαθμούς. Αναφορικά με τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, τα κορίτσια του δείγματος βρέθηκαν να συγκεντρώνουν υψηλότερη μέση βαθμολογία σε σχέση με τα αγόρια (12.1 έναντι 9.9, $p < 0.001$).

Όσον αφορά τον δείκτη πρόβλεψης ανεπάρκειας της βιταμίνης, η μέση και η διάμεση τιμή του ήταν 8.9 και 9 βαθμοί αντίστοιχα με ένα εύρος βαθμολογίας από 1 έως 16 βαθμούς. Σχετικά με τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, τα κορίτσια συγκέντρωσαν υψηλότερη μέση βαθμολογία συγκριτικά με τα αγόρια (8.9 έναντι 7.8, $p < 0.001$).

Πίνακας 4.11 Συσχετίσεις καθενός από τα δύο σκορ των δεικτών με προβλεπτική ικανότητα εντοπισμού 25(OH)D ορού < 30 και <50 nmol/L αντίστοιχα, για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο

	Σύνολο (n=756)		Αγόρια (n=366)		Κορίτσια (n=390)	
	OR*	(95% ΔΕ)	OR*	(95% ΔΕ)	OR*	(95% ΔΕ)
Εξαρτημένη μεταβλητή: 25(OH)D ορού < 30 nmol/L						
Ανεξάρτητη μεταβλητή Σκορ δείκτη με προβλεπτική ικανότητα εντοπισμού “ 25(OH)D ορού < 30 nmol/L”	1.28	(1.16-1.42)	1.08	(0.92-1.26)	1.36	(1.18-1.56)
Εξαρτημένη μεταβλητή: 25(OH)D ορού < 50 nmol/L						
Ανεξάρτητη μεταβλητή Σκορ δείκτη με προβλεπτική ικανότητα εντοπισμού “ 25(OH)D ορού < 50 nmol/L”	1.31	(1.24-1.38)	1.22	(1.14-1.31)	1.40	(1.29-1.53)

OR-Odds Ratio: Σχετικός Λόγος Πιθανοτήτων, 95% ΔΕ: 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης

Ο Σχετικός Λόγος Πιθανοτήτων δείχνει την πιθανότητα που έχει ένα παιδί ή έφηβος να έχει έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D με αύξηση μίας μονάδας του σκορ του δείκτη με προβλεπτική ικανότητα εντοπισμού 25(OH)D ορού < 30 και <50 nmol/L αντίστοιχα.

Ο Πίνακας 4.11 περιγράφει την πιθανότητα έλλειψης ή ανεπάρκειας της βιταμίνης D για κάθε μονάδα αύξησης της βαθμολογίας του αντίστοιχου προγνωστικού δείκτη. Πιο συγκεκριμένα, όταν η βαθμολογία του προγνωστικού δείκτη για την έλλειψη της βιταμίνης D αυξάνεται κατά μία μονάδα, η πιθανότητα έλλειψης της βιταμίνης αυξάνεται κατά 28% για το σύνολο του δείγματος. Το ίδιο παρατηρείται και στα κορίτσια με την αντίστοιχη πιθανότητα να ανέρχεται στο 36%. Επιπρόσθετα, όταν η βαθμολογία του προγνωστικού δείκτη για την ανεπάρκεια της υπό αναφοράς βιταμίνης αυξάνεται κατά μία μονάδα, η πιθανότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης βρέθηκε να αυξάνεται κατά 31% στο σύνολο του δείγματος, κατά 22% στα αγόρια και κατά 40% στα κορίτσια.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 2,280 παιδιά ηλικίας 9-13 ετών, τα οποία επιλέχθηκαν τυχαία από το συνολικό δείγμα των 2,655 παιδιών της μελέτης HealthyGrowth, λαμβάνοντας υπόψη τη διακύμανση της εποχής, του φύλου και των περιοχών. Σκοπός της εν λόγω διπλωματικής εργασίας ,λοιπόν, ήταν η δημιουργία και ο έλεγχος προβλεπτικής ικανότητας ενός δείκτη εκτίμησης της πιθανότητας ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης D στο προαναφερθέν δείγμα, λαμβάνοντας υπόψη κοινωνικοδημογραφικούς παράγοντες και συμπεριφορές καθώς και ανθρωπομετρικούς και άλλους κλινικούς δείκτες. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι σχεδιασμός αντίστοιχου δείκτη για παιδιά δεν έχει μέχρι στιγμής πραγματοποιηθεί σε ελληνικό επίπεδο. Επιπλέον, με εξαίρεση δύο μελέτες που δημιούργησαν αντίστοιχους δείκτες στη Νέα Ζηλανδία για παιδιά προσχολικής ηλικίας (Cairncross et al., 2017) και στη Μεγάλη Βρετανία για παιδιά και εφήβους 4 έως 18 ετών (Absoud et al., 2011), η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μέχρι στιγμής, που εμπεριέχει σαν δείγμα παιδιά και εφήβους από τη νότια Ευρώπη. Επιπρόσθετα, τα χαμηλά επίπεδα της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης για τους κατοίκους του νότιου τμήματος της Ευρώπης (Lips, 2010, van Schoor and Lips, 2011), καθιστούν αναγκαία τη δημιουργία απλών και αποτελεσματικών εργαλείων για την εκτίμηση της πιθανότητας έλλειψης ή ανεπάρκειας της βιταμίνης.

Στα πλαίσια της εν λόγω μελέτης, λοιπόν, προέκυψαν ορισμένα στατιστικά σημαντικά ευρήματα. Αρχικά, ξεκινώντας από τα περιγραφικά στοιχεία, τα κορίτσια βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ύψος συγκριτικά με τα αγόρια αλλά μικρότερο ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης από αυτά.

Τα κορίτσια ,λοιπόν, βρέθηκαν να είναι ψηλότερα από τα αγόρια ($149.2 \pm 8.19\text{cm}$ έναντι $148.2 \pm 7.40\text{cm}$), γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες σε χώρες της Ευρώπης όπου το ύψος των αγοριών ήταν μεγαλύτερο από αυτό των κοριτσιών σε όλες τις ηλικίες [ελληνική μελέτη 473,837 παιδιών και εφήβων 4 έως 18 ετών (Tambalis et al., 2015) - μελέτη στην οποία συμμετείχαν το Βέλγιο, η Κύπρος, η Τσεχία, η Ελλάδα, η Ουγγαρία, η Ιρλανδία, η Ιταλία, η Λετονία, η Λιθουανία, η Μάλτα, η Νορβηγία, η Πορτογαλία, η Ισπανία και η πρώην Γιουγκοσλαβική Δημοκρατία Μακεδονίας με δείγμα 224,920 παιδιών ηλικίας 6 έως 9 ετών (Wijnhoven et al., 2014) - μελέτη στην Πολωνία με 17,573 παιδιά και εφήβους 6 έως 19 ετών (Kulaga et al., 2011)]. Η διαφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί σε ποικίλους λόγους που μπορεί να αφορούν το σχεδιασμό της εκάστοτε μελέτης (ομοιογένεια και αντιπροσωπευτικότητα του

δείγματος), τη συλλογή των δεδομένων (μετρήσιμα ή αυτοδηλούμενα) καθώς και την ανάλυση αυτών (ηλικιακή κατηγοριοποίηση).

Επιπρόσθετα, από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης προέκυψε μία στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τον ΔΜΣ στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, ο ΔΜΣ των αγοριών βρέθηκε να είναι υψηλότερος από αυτόν των κοριτσιών ($20.5 \pm 3.95 \text{ kg/m}^2$ έναντι $20.2 \pm 3.69 \text{ kg/m}^2$). Το εν λόγω εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με αντίστοιχα άλλων μελετών σε ευρωπαϊκό επίπεδο [ελληνική μελέτη 2,116 εφήβων 12 έως 17 ετών (Mihas et al., 2009), ελβετική μελέτη 7,145 παιδιών και εφήβων 6 έως 14 ετών (Papandreou et al., 2017)]. Η μεγαλύτερη σημασία που δίνουν τα κορίτσια στην εικόνα σώματός τους συγκριτικά με τα αγόρια και οι περισσότερες προσπάθειες που καταβάλλουν προκειμένου να χάσουν το πλεονάζον βάρος (Furnham et al., 2002), αποτελούν μία πιθανή ερμηνεία του προαναφερθέντος ευρήματος.

Η μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης των αγοριών συγκριτικά με αυτή των κοριτσιών ($70 \pm 10.1 \text{ cm}$ έναντι $67.7 \pm 9.02 \text{ cm}$) επιβεβαιώνεται και από άλλη ελληνική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 1,610 έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών (Bacoroulou et al., 2015). Επιπρόσθετα, τόσο σε νορβηγική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 5,725 παιδιά και έφηβοι ηλικίας 4 έως 18 ετών (Brannsether et al., 2011) όσο και σε μελέτη που έλαβε χώρα στην Πολωνία με 5,663 συμμετέχοντες 7 έως 18 ετών (Nawarycz et al., 2010), η περιφέρεια μέσης των αγοριών προέκυψε υψηλότερη από αυτή των κοριτσιών. Στις συγκεκριμένες μελέτες, λοιπόν, παρατηρήθηκε ότι η περιφέρεια μέσης των αγοριών ήταν υψηλότερη από εκείνη των κοριτσιών σε όλες τις ηλικίες (Bacoroulou et al., 2015, Brannsether et al., 2011, Nawarycz et al., 2010). Το γεγονός αυτό πιθανόν αντικατοπτρίζει διαφορετικές επιρροές στην περιφέρεια μέσης βάσει φύλου. Μία εξήγηση που θα μπορούσε να δοθεί για την ερμηνεία του παραπάνω ευρήματος είναι ότι στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια, η κεντρική κατανομή του λίπους είναι συνηθέστερη καθώς το λίπος κατανέμεται κατά κύριο λόγο στο άνω μέρος του σώματος για τα αγόρια (αυχένας, ώμοι, επιγάστριο) και στο κάτω για τα κορίτσια (Bacoroulou et al., 2015).

Επιπλέον, το ποσοστό των κοριτσιών που κατηγοριοποιήθηκαν ως ελλιποβαρή και φυσιολογικού βάρους στη συγκεκριμένη μελέτη, ήταν υψηλότερο από αυτό των αγοριών (60.6% έναντι 55.3%). Το συγκεκριμένο εύρημα συνάδει με αντίστοιχα παρόμοιων μελετών [ιταλική μελέτη 11,467 παιδιών και εφήβων ηλικίας 9, 11, 13 και 15 ετών (Lazzeri et al., 2008) - μελέτη στη Λευκορωσία 2,969 παιδιών και εφήβων 4 έως 18 ετών (Hurbo et al., 2018)]. Στις προαναφερθείσες μελέτες, λοιπόν, το ποσοστό των κοριτσιών με λιποβαρές και φυσιολογικό βάρος ήταν υψηλότερο από το αντίστοιχο των αγοριών, γεγονός που πιθανόν σχετίζεται με τη μεγαλύτερη προσοχή που δίνουν τα κορίτσια στο σωματικό τους βάρος (Rolland-Cachera et al., 2002).

Ακόμη, προέκυψε ότι η εμφάνιση παχυσαρκίας ήταν συχνότερη για τα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια του δείγματος (13.7% έναντι 9.5%), εύρημα σύμφωνο με άλλες μελέτες σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό σε ευρωπαϊκό επίπεδο (ταξινόμηση βάσει κριτηρίων IOTF) [ελληνική μελέτη, 2,294 παιδιά 9 έως 13 ετών (Birbilis et al., 2013) - ελληνική μελέτη, 2,315 παιδιά 10 έως 12 ετών (Farajian et al., 2013) - ισπανική μελέτη, 6,139 παιδιά 2 έως 15 ετών (Valdes Pizarro and Royo-Bordonada, 2012) - μελέτη στη Λιθουανία, 3,990 παιδιά 7 έως 17 ετών (Smetanina et al., 2015)]. Κοινωνικοί και πολιτιστικοί παράγοντες (όπως η επίδραση της μόδας και των κοινωνικών στερεοτύπων στη διαμόρφωση εικόνας σώματος) που επηρεάζουν συχνά σε μεγαλύτερο βαθμό τα κορίτσια (Ramos Valverde et al., 2010, Valdes Pizarro and Royo-Bordonada, 2012), πιθανόν να ερμηνεύουν το παραπάνω εύρημα.

Επιπρόσθετα, στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης, βρέθηκε ότι τα αγόρια πραγματοποιούν περισσότερη μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα καθημερινά συγκριτικά με τα κορίτσια (78.5 ± 65.5 λεπτά/ημέρα έναντι 57.0 ± 57.8 λεπτά/ημέρα) και περισσότερα βήματα ημερησίως σε σχέση με αυτά (14781.5 ± 5663.9 βήματα έναντι 11800.1 ± 4329.6 βήματα). Κατ' αντιστοιχία με τα παραπάνω αποτελέσματα, έχειδειχθεί ότι τα αγόρια είναι πιο δραστήρια από τα κορίτσια σε πληθώρα μελετών σε ευρωπαϊκό επίπεδο [συστηματική ανασκόπηση 30 μελετών αναφορικά με τα επίπεδα της φυσικής δραστηριότητας σε παιδιά και εφήβους στην Ευρώπη (Van Hecke et al., 2016)]. Η χρονολογική διαφορά ωριμότητας των δύο φύλων (δεδομένου ότι τα κορίτσια ωριμάζουν κατά μέσο όρο νωρίτερα από τα αγόρια) πιθανόν να είναι ένας λόγος για τον οποίο τα κορίτσια φαίνονται λιγότερα ενεργά από τα αγόρια της ίδιας χρονολογικής ηλικίας (Sherar et al., 2007).

Αναφορικά με τις διαφορές των δύο φύλων ως προς τη φυσική δραστηριότητα, προέκυψε ότι το ποσοστό των κοριτσιών που δεν πληρούσαν τις συστάσεις τόσο για μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα όσο και για τον αριθμό των βημάτων καθημερινά, ήταν υψηλότερο συγκριτικά με το αντίστοιχο των αγοριών (53.7% έναντι 46.3% και 59.0% έναντι 42.1% αντίστοιχα). Η μεγαλύτερου βαθμού ενασχόληση των αγοριών με τη φυσική δραστηριότητα και κατ' επέκταση το μειωμένο ποσοστό αυτών που δεν πληρούν τις συστάσεις έχει επιβεβαιωθεί από πληθώρα μελετών [μελέτη 12 χωρών (Φινλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο, Πορτογαλία, Κίνα, Αυστραλία, Κολομβία, Κένυα, Βραζιλία, Καναδάς, Ινδία, Νότια Αφρική, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής) με 6,553 παιδιά 9 έως 11 ετών (Gomes et al., 2017) – μελέτη στην οποία συμμετείχαν 686 παιδιά ηλικίας 10 έως 12 ετών από το Βέλγιο, την Ελλάδα, την Ουγγαρία, την Ολλανδία και την Ελβετία (Verloigne et al., 2012)]. Κατά πάσα πιθανότητα, πολιτιστικοί παράγοντες αποτελούν την κύρια

αιτία που τα αγόρια συμμετέχουν σε πιο έντονες δραστηριότητες ανεξαρτήτως της χώρας στην οποία ζουν (Gomes et al., 2017).

Στη συνέχεια, θα γίνει αναφορά σε ευρήματα της μελέτης σχετικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D στον ορό. Αρχικά, η μέση τιμή των επιπέδων της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης για το σύνολο του δείγματος των παιδιών βρέθηκε ίση με 49.2 ± 14.2 nmol/l, τιμή χαμηλότερη από τα 50 nmol/l (κατώφλι ανεπάρκειας (Holick et al., 2011)), υποδηλώνοντας ανεπάρκεια της βιταμίνης για τον πληθυσμό της μελέτης. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των παιδιών που είχαν επίπεδα 25(OH) βιταμίνης D < 25, 30, 40 και 50 nmol/l (ποσοστά που υποδηλώνουν έλλειψη και ανεπάρκεια της βιταμίνης (Braegger et al., 2013)) ήταν 4.8%, 9.2%, 24.9% και 52.9% αντίστοιχα. Διαφαίνεται, λοιπόν, ότι ο επιπολασμός της έλλειψης/ανεπάρκειας της εν λόγω λιποδιαλυτής βιταμίνης είναι υψηλός για τα παιδιά και τους εφήβους της παρούσας μελέτης. Σε αντίστοιχες μελέτες σε ευρωπαϊκό επίπεδο, έχει ελεγχθεί ο επιπολασμός έλλειψης αλλά και ανεπάρκειας της βιταμίνης αλλά και τα μέσα επίπεδα αυτής. Συγκεκριμένα, στα πλαίσια της μελέτης HELENA (Gonzalez-Gross et al., 2012) [ευρωπαϊκή (Ελλάδα, Γερμανία, Βέλγιο, Γαλλία, Ουγγαρία, Ιταλία, Σουηδία, Αυστρία και Ισπανία) μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1,006 έφηβοι 12.5 έως 17.5 ετών] η μέση τιμή των επιπέδων της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης βρέθηκε ίση με 57.1 nmol/l, τιμή υψηλότερη από την αντίστοιχη της δικής μας μελέτης. Αναφορικά με τα ποσοστά ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης (27.5 έως 50 nmol/l και < 27.5 nmol/l αντίστοιχα), βρέθηκαν ίσα με 27.4% και 15% αντίστοιχα, δηλαδή υψηλότερα από της δικής μας μελέτης. Η διαφορετική κατηγοριοποίηση της ανεπάρκειας αλλά και της έλλειψης της βιταμίνης, οι διαφορετικές μέθοδοι προσδιορισμού των επιπέδων αυτής (Binkley et al., 2004, Cashman et al., 2016, Wallace et al., 2010), οι επιπλέον χώρες που συμμετείχαν στη μελέτη HELENA καθώς και η διαφορά του ηλικιακού εύρους στα δείγματα των υπό σύγκριση μελετών, πιθανόν αιτιολογούν τις παραπάνω διαφορές. Επιπρόσθετα, σε μελέτες που διεξήχθησαν στην Ιταλία (Vierucci et al., 2014) (427 έφηβοι 10 έως 21 ετών) και την Τουρκία (Karaguzel et al., 2014) (746 έφηβοι 11 έως 18 ετών) που αποτελούν μεσογειακές χώρες όπως η Ελλάδα, τα ποσοστά ανεπάρκειας της βιταμίνης D προέκυψαν ίσα με 45.9% και 82.3% αντίστοιχα. Ακόμη, τα ποσοστά ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης όπως προέκυψαν από τη μελέτη μας (52.9%-4.8%), είναι παρόμοια αλλά και σε πολλές περιπτώσεις υψηλότερα από τα αντίστοιχα άλλων μελετών σε χώρες της κεντρικής και βόρειας Ευρώπης [36% ανεπάρκεια, 3% έλλειψη σε μελέτη στη βόρεια Ιρλανδία 1,015 εφήβων 12 έως 15 ετών (Hill et al., 2008) - 35% ανεπάρκεια σε μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία στην οποία συμμετείχαν 1,102 παιδιά και έφηβοι 4 έως 18 ετών (Absoud et al., 2011) - 23.6% ανεπάρκεια, 6.2% έλλειψη σε ολλανδική μελέτη 4,167 παιδιών 6 ετών (Voortman et al., 2015) - 53% ανεπάρκεια, 5% έλλειψη σε μελέτη που διεξήχθη στο Βέλγιο και στην οποία συμμετείχαν 357

παιδιά ηλικίας 4 έως 11 ετών (Sioen et al., 2012)]. Ο επιπολασμός ανεπάρκειας αλλά και έλλειψης της βιταμίνης, λοιπόν, ποικίλλει στις ευρωπαϊκές χώρες αλλά παραμένει σχετικά υψηλός ακόμα και για τις χώρες της νότιας Ευρώπης (Cashman et al., 2016, Hilger et al., 2014, van Schoor and Lips, 2011).

Επιπρόσθετα, στα πλαίσια της εν λόγω μελέτης προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών όσον αφορά τα επίπεδα της βιταμίνης. Συγκεκριμένα,δείχθηκε ότι η μέση τιμή των επιπέδων αυτής είναι υψηλότερη για τα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια (μέση διαφορά της τάξης των 3.9 nmol/l, $p < 0.001$). Ακόμη, τα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό τιμές 25(OH) βιταμίνης D μικρότερες των 25, 30, 40, 50 και 75 nmol/l. Η επίδραση του φύλου ,λοιπόν, στα επίπεδα της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης είναι εμφανής. Τα χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης αλλά και ο μεγαλύτερος κίνδυνος υποβιταμίνωσης D για τα κορίτσια έχει δειχθεί και σε άλλες μελέτες στην Ευρώπη (Dong et al., 2010, Hill et al., 2008, Kolokotroni et al., 2015, Tolppanen et al., 2012, Bonilla et al., 2014) αλλά και στην Αμερική (Kumar et al., 2009), την Αυστραλία (Black et al., 2014a) και τη Νέα Ζηλανδία (Rockell et al., 2005). Πιθανόν, η πιο έντονη ενασχόληση των αγοριών με τη φυσική δραστηριότητα να συνδέεται με αυξημένη έκθεσή τους στην ηλιακή ακτινοβολία και έτσι να δικαιολογούνται τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης που παρουσιάζουν συγκριτικά με τα κορίτσια (Rockell et al., 2005). Ακόμη, τα κορίτσια τείνουν να βάζουν αντηλιακό συχνότερα από τα αγόρια, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D για αυτά (Bonilla et al., 2014).

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να συσχετίζεται με τα επίπεδα της βιταμίνης D στην παρούσα μελέτη είναι η εποχή. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή των επιπέδων της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης βρέθηκε να είναι χαμηλότερη μετά το χειμώνα (δηλαδή την άνοιξη-Απρίλιος έως Ιούνιος) και υψηλότερη μετά το καλοκαίρι (δηλαδή το φθινόπωρο, Οκτώβριος έως Δεκέμβριος) ενώ το αντίθετο παρατηρήθηκε για τον επιπολασμό των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης για κάθε κατώφλι (<75, 50, 40, 30 και 25 nmol/l). Γενικά, για τους κατοίκους του βόρειου ημισφαιρίου, τα επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D ακολουθούν τη μορφή ημιτονοειδούς καμπύλης καθώς οι υψηλότερες τιμές της παρατηρούνται μετά το καλοκαίρι ξεκινώντας από το φθινόπωρο ενώ οι χαμηλότερες μετά το χειμώνα έχοντας ως αφετηρία την άνοιξη (Shoben et al., 2011). Τα προαναφερθέντα ευρήματα, λοιπόν, βρίσκονται σε συμφωνία με αρκετές μελέτες σε παιδικό πληθυσμό που διεξήχθησαν σε διάφορες μεσογειακές χώρες (Karaguzel et al., 2014, Kolokotroni et al., 2015, Tolppanen et al., 2012, Vierucci et al., 2014). Οι εποχικές διαφορές στα επίπεδα της υπό μελέτη λιποδιαλυτής βιταμίνης είναι αποτέλεσμα της ανεπαρκούς έκθεσης στον

ήλιο αλλά και της επίδρασης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Επιπρόσθετα, στις περιοχές που το βόρειο γεωγραφικό πλάτος είναι μεγαλύτερο των 32 μοιρών (όπως η Ελλάδα), το ηλιακό φως δεν μπορεί να συντελέσει στην παραγωγή βιταμίνης D στο δέρμα από τον Νοέμβριο έως το Φεβρουάριο (Webb et al., 1988).

Στη συνέχεια, ο έλεγχος της επίδρασης του βαθμού αστικοποίησης στα επίπεδα της βιταμίνης D οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά ευρήματα. Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνης D ήταν υψηλότερη για τα παιδιά που ζούσαν σε αγροτικές περιοχές συγκριτικά με όσα κατοικούσαν σε ημιαστικές και αστικές περιοχές. Επιπρόσθετα, τα ποσοστά των παιδιών με επίπεδα βιταμίνης κάτω των 50, 40 και 30 nmol/l ήταν υψηλότερα για τα παιδιά που ζούσαν σε αστικές και ημιαστικές περιοχές συγκριτικά με τα αντίστοιχα ποσοστά για τα παιδιά που κατοικούσαν σε αγροτικές περιοχές. Οι προαναφερθείσες διαφορές στα επίπεδα της λιποδιαλυτής βιταμίνης λόγω του βαθμού αστικοποίησης μπορούν, κατά κύριο λόγο, να αποδοθούν στις ιδιαιτερότητες του φυσικού περιβάλλοντος των αστικών περιοχών συγκριτικά με τις αγροτικές περιοχές της Ελλάδας. Πιο συγκεκριμένα, το φυσικό περιβάλλον των αγροτικών περιοχών συντελεί σε αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και κατ' επέκταση ηλιακής έκθεσης σε σύγκριση με το περιβάλλον των αστικών και ημιαστικών περιοχών (Lucas et al., 2013). Η μεγαλύτερη διαθεσιμότητα και πρόσβαση σε ανοιχτούς χώρους, η λιγότερη κίνηση, η περισσότερη ασφάλεια στις γειτονιές που επιτρέπει τη μετακίνηση με τα πόδια, τα χαμηλότερα κτίρια και η λιγότερη ή μηδενική ατμοσφαιρική ρύπανση που χαρακτηρίζουν τις αγροτικές περιοχές σε σύγκριση με τις ημιαστικές και αστικές αποτελούν τυπικά παραδείγματα του πώς το φυσικό περιβάλλον των αγροτικών περιοχών μπορεί να συμβάλει σε υψηλότερα επίπεδα της βιταμίνης D (Manios et al., 2017). Η αστικοποίηση αλλά και η μόλυνση του περιβάλλοντος έχει δειχθεί να συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της βιταμίνης D και στα πλαίσια άλλων μελετών (Agarwal et al., 2002, Humayun and Iqbal, 2011, Lips, 2007).

Η κατηγοριοποίηση βάσει του σωματικού βάρους οδήγησε και αυτή με τη σειρά της σε διαφορές στα επίπεδα της υπό εξέταση λιποδιαλυτής βιταμίνης. Πιο αναλυτικά, η μέση τιμή των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνης D βρέθηκε να είναι χαμηλότερη για τα παχύσαρκα παιδιά συγκριτικά με τα ελλιποβαρή/νορμοβαρή. Επιπλέον, τα ποσοστά των παιδιών με επίπεδα της βιταμίνης μικρότερα από 50 και 40 nmol/l ήταν υψηλότερα για τα παχύσαρκα παιδιά σε σύγκριση με τα παιδιά με μειωμένο ή φυσιολογικό βάρος. Η αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων της βιταμίνης D με την αύξηση του ΔΜΣ έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες τόσο σε παιδικό (Braegger et al., 2013, Valtuena et al., 2013) όσο και σε ενήλικο πληθυσμό (Hannemann et al., 2015, Snijder et al., 2005, Sulistyoningrum et al., 2012). Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της ενδογενώς παραγόμενης

βιταμίνης D από τον λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία, λόγω της μεγαλύτερης αποθήκευσης και της απομόνωσης αυτής στο υποδόριο λίπος σε παχύσαρκα άτομα, μπορεί να δικαιολογήσει αυτή την αντίστροφη συσχέτιση (Wortsman et al., 2000). Παρόλα αυτά, άλλα στοιχεία συνηγορούν στο ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης για τα παχύσαρκα άτομα δεν αποτελούν απλώς τη συνέπεια της παχυσαρκίας αλλά και έναν αιτιολογικό παράγοντα που έμμεσα οδηγεί σε αυτή. Συγκεκριμένα, χαμηλά επίπεδα της 25(OH) βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τη ροή ασβεστίου στα λιποκύτταρα. (Xue et al., 2001, Zemel et al., 2000) Έχει προταθεί, λοιπόν, ότι η αυξημένη ενδοκυτταρική συγκέντρωση ασβεστίου δύναται να ενεργοποιήσει τη λιπογένεση, να αναστείλει τη λιπόλυση και να μειώσει τη θερμογένεση, αλλαγές που εάν συνεχιστούν για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορούν να οδηγήσουν σε συσσώρευση λίπους και συνεπακόλουθα σε παχυσαρκία (Xue et al., 2001). Αναμφίβολα, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να αποσαφηνιστεί η σχέση της βιταμίνης D με την παχυσαρκία.

Μετά την παράθεση ποικίλων παραγόντων που βρέθηκαν να συσχετίζονται με τα επίπεδα της λιποδιαλυτής βιταμίνης D, διαφαίνεται ότι η ύπαρξη απλών και αποτελεσματικών εργαλείων ανίχνευσης της ανεπάρκειας αλλά και της έλλειψης της βιταμίνης είναι πολύ σημαντική για τον εντοπισμό των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο υποβιταμίνωσης (Manios et al., 2017). Τα δύο σκορ που διαμορφώθηκαν στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, λοιπόν, εμπεριέχουν παράγοντες που εύκολα μπορούν να αξιολογηθούν και η πλειοψηφία αυτών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα των επιπέδων της βιταμίνης D.

Αρχικά, η ηλικία ήταν ο πρώτος παράγοντας που συμπεριλήφθηκε στα δύο σκορ. Για κάθε ένα έτος αύξησης της ηλικίας, λοιπόν, η πιθανότητα ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης ήταν μεγαλύτερη κατά 1.7 και 2 φορές αντίστοιχα. Το εν λόγω εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία (παρά το περιορισμένο ηλικιακό εύρος της μελέτης μας) με αντίστοιχο βρετανικής μελέτης στην οποία συμμετείχαν παιδιά και έφηβοι ηλικίας 4 έως 18 ετών (Absoud et al., 2011). Η χαμηλότερη διαθεσιμότητα και κατανάλωση τροφίμων εμπλουτισμένων με τη βιταμίνη (Cashman and Kiely, 2014, Hayes and Cashman, 2017) καθώς και η μειωμένη έκθεση των παιδιών στον ήλιο καθώς μεγαλώνουν, λόγω του λιγότερου χρόνου που αφιερώνουν για να παίζουν έξω (Bassett et al., 2015, Booth et al., 2015), ερμηνεύουν την αύξηση του κινδύνου υποβιταμίνωσης D με την αύξηση της ηλικίας.

Ο δεύτερος παράγοντας που συμπεριλήφθηκε στα δύο εργαλεία ήταν η εποχή. Συγκεκριμένα,δείχθηκε ότι ο χειμώνας και η άνοιξη συνδέονται με 2.8 και 5.5 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης συγκριτικά με το φθινόπωρο. Επιπρόσθετα, ο χειμώνας

και η άνοιξη σχετίζονταν με 1.472 και 1.25 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα έλλειψης της βιταμίνης συγκριτικά με το φθινόπωρο. Η εποχή σαν προγνωστικός παράγοντας των επιπέδων της βιταμίνης έχει χρησιμοποιηθεί και στα πλαίσια ενός εργαλείου αξιολόγησης της υποβιταμίνωσης D σε παιδιά και εφήβους 4 έως 18 ετών στη Μεγάλη Βρετανία (Absoud et al., 2011). Οι εποχικές διαφορές των επιπέδων της βιταμίνης ,λοιπόν, αντικατοπτρίζουν την ανάγκη υιοθέτησης μέτρων πρόληψης της ανεπάρκειας και της έλλειψης αυτής κυρίως τους χειμερινούς και τους ανοιξιάτικους μήνες (Absoud et al., 2011). Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι η εποχή προέκυψε ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης στα μοντέλα μας. Αυτό σημαίνει ότι το ίδιο άτομο θα έχει υψηλότερο σκορ την άνοιξη και το χειμώνα συγκριτικά με το φθινόπωρο και άρα μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας αλλά και έλλειψης της βιταμίνης D. Η εποχή αποτέλεσε έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες υποβιταμίνωσης D και για ένα ακόμη εργαλείο αξιολόγησης της έλλειψης και της ανεπάρκειας της βιταμίνης που διαμορφώθηκε στην Ολλανδία (1509 άτομα, ≥ 65 ετών) (Sohl et al., 2014).

Ο τόπος διαμονής (βαθμός αστικοποίησης) ήταν ο επόμενος παράγοντας που συμπεριλήφθηκε στους προγνωστικούς δείκτες. Η διαμονή σε αστικές και ημιαστικές περιοχές ,λοιπόν, συσχετίστηκε με 1.5 και 1.9 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης αντίστοιχα συγκριτικά με τη διαμονή σε αγροτικές περιοχές. Ο βαθμός αστικοποίησης έχει κατά καιρούς συσχετιστεί με τα επίπεδα της λιποδιαλυτής βιταμίνης D δεδομένου ότι στις αστικές περιοχές είναι λιγότερο πιθανό τα παιδιά να παίζουν σε εξωτερικούς χώρους συγκριτικά με εκείνα που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές (Chaplin and Jablonski, 2013, Gannage-Yared et al., 2000, Puri et al., 2008).

Τέταρτος παράγοντας για τους δύο δείκτες ήταν το φύλο. Προέκυψε ,λοιπόν, ότι τα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια είχαν 1.4 και 0.715 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκεια και έλλειψης της βιταμίνης αντίστοιχα. Η μικρότερου βαθμού ενασχόληση των κοριτσιών με εξωτερικές δραστηριότητες, ειδικά στην περίοδο της εφηβείας, πιθανόν να εξηγεί την αυξημένη πιθανότητα που έχουν για ανεπάρκεια και έλλειψη της βιταμίνης D συγκριτικά με τα αγόρια (Dumith et al., 2011). Ο παράγοντας του φύλου αποτέλεσε συνιστώσα και ενός άλλου εργαλείου εκτίμησης της πιθανότητας ανεπάρκειας και έλλειψης της υπό αναφορά βιταμίνης που σχεδιάστηκε για παιδιά προσχολικής ηλικίας (2 - <5 ετών) στη Νέα Ζηλανδία (Cairncross et al., 2017).

Η ύπαρξη ή όχι παχυσαρκίας ήταν μία ακόμη παράμετρος που συμπεριλήφθηκε στους δύο δείκτες. Πιο αναλυτικά, τα παχύσαρκα παιδιά συγκριτικά με τα μη παχύσαρκα είχαν 1.4 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν τόσο ανεπάρκεια όσο και έλλειψη βιταμίνης D. Η χρήση της συγκεκριμένης συνιστώσας στους δύο προγνωστικούς δείκτες προέκυψε ως απότοκο διαφόρων

μελετών πέραν της παρούσας τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, βάσει των οποίων η ύπαρξη παχυσαρκίας συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης (Alemzadeh et al., 2008, Saneei et al., 2013). Δεδομένου ότι η υπό μελέτη βιταμίνη είναι λιποδιαλυτή και αποθηκεύεται στο υποδόριο λίπος, τα επίπεδα αυτής στην κυκλοφορία μπορεί να είναι μειωμένα. Έτσι, άτομα με αυξημένη λιπώδη μάζα όπως οι παχύσαρκοι, παρουσιάζουν συχνά χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης στον ορό και στο πλάσμα. (Wortsman et al., 2000)

Ο πέμπτος παράγοντας που αποτέλεσε συνιστώσα του δείκτη που αφορά την εκτίμηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης, ήταν ο χρόνος που περνούσαν τα παιδιά μπροστά από οθόνη. Δείχθηκε, λοιπόν, ότι τα παιδιά που αφιέρωναν πάνω από έξι ώρες ημερησίως σε δραστηριότητες οθόνης είχαν 70% μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης D συγκριτικά με εκείνα που αφιέρωναν λιγότερο από δύο ώρες την ημέρα. Επιπλέον, η παρακολούθηση τηλεόρασης για πάνω από 2.5 ώρες ημερησίως συσχετίστηκε με 56% μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης σε μελέτη που έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο με παιδιά και εφήβους 4 έως 18 ετών. (Absoud et al., 2011) Γενικά, ο χρόνος που αφιερώνεται καθημερινά σε δραστηριότητες μπροστά από οθόνη, όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης και βίντεο καθώς και τα παιχνίδια στον υπολογιστή, μπορεί να αντικατοπτρίζουν σε μεγάλο βαθμό το πώς τα παιδιά αξιοποιούν τον ελεύθερο χρόνο τους. Απότοκα, η αυξημένη παραμονή τους σε κλειστούς χώρους λόγω της ενασχόλησής τους με δραστηριότητες οθόνης, επηρεάζει αρνητικά την έκθεσή τους στον ήλιο και κατ' επέκταση την ενδογενή σύνθεση της βιταμίνης D. (McCurdy et al., 2010) Είναι απαραίτητη, λοιπόν, η προτροπή των παιδιών για συμμετοχή σε δραστηριότητες σε υπαίθριους χώρους, προκειμένου να ενισχυθεί η ασφαλής έκθεσή τους στην ηλιακή ακτινοβολία. (Absoud et al., 2011)

Η τελευταία παράμετρος των δύο δεικτών ήταν το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας. Συγκεκριμένα, δείχθηκε ότι τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν χαμηλό (< 9 έτη) αλλά και μέτριο (9-14 έτη) επίπεδο εκπαίδευσης, χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπάρκειας αλλά και έλλειψης της βιταμίνης σε σχέση με εκείνα που οι μητέρες τους είχαν ένα υψηλότερο (>14 έτη) επίπεδο εκπαίδευσης. Το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας αποτελεί παράμετρο που χρησιμοποιήθηκε και σε ένα ακόμη εργαλείο αξιολόγησης της έλλειψης και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε παιδιά προσχολικής ηλικίας στη Νέα Ζηλανδία (Cairncross et al., 2017). Η επίδραση του επιπέδου εκπαίδευσης της μητέρας στα επίπεδα της βιταμίνης D των παιδιών έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης και άλλων ερευνών. Έχει δεχθεί, λοιπόν, ότι συχνά ένα χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας συσχετίζεται με συμπεριφορές που δεν ευνοούν την ενδογενή δερματική σύνθεση της βιταμίνης των παιδιών (περιορισμός των εξωτερικών τους δραστηριοτήτων ή και η περιορισμένη χρήση συμπληρωμάτων της βιταμίνης D σε αυτά).

(Cairncross et al., 2017, Saggese et al., 2015) Από την άλλη, στα πλαίσια άλλων μελετών δείχθηκε ότι χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας-φροντιστή σχετίζεται με μείωση των πιθανοτήτων για χρήση αντηλιακού και κατάλληλης ενδυμασίας στα παιδιά όταν εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία και κατ' επέκταση, διευκολύνει τη δερματική σύνθεση της βιταμίνης σε αυτά (Houghton et al., 2010). Αναμφίβολα, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να προσδιοριστούν όλοι οι παράγοντες που διέπουν τη σχέση του επιπέδου εκπαίδευσης της μητέρας και των επιπέδων της βιταμίνης στα παιδιά.

Μετά τη δημιουργία των δύο δεικτών, προσδιορίστηκαν τα περιγραφικά τους χαρακτηριστικά και υπολογίστηκε το σκορ για καθέναν από τους δύο στο «δείγμα επικύρωσης» (756 άτομα). Προέκυψε, λοιπόν, ότι τα κορίτσια συγκέντρωσαν υψηλότερη μέση βαθμολογία συγκριτικά με τα αγόρια τόσο στον δείκτη πρόβλεψης της ανεπάρκειας της βιταμίνης D όσο και στον δείκτη πρόβλεψης της έλλειψης αυτής. Έτσι, τα δύο σκορ αντανakλούν υψηλότερο επιπολασμό υποβιταμίνωσης D στα κορίτσια, γεγονός που συνάδει με τα ευρήματα αρκετών μελετών (Hill et al., 2008, Kolokotroni et al., 2015, Petersen et al., 2016) που αφορούν την επιρροή του φύλου στα επίπεδα της βιταμίνης σε παιδιά σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Πιθανόν, η ενασχόληση των κοριτσιών με τη φυσική δραστηριότητα σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με τα αγόρια, να σχετίζεται με μικρότερο χρόνο έκθεσης αυτών στην ηλιακή ακτινοβολία και άρα με χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης (Rockell et al., 2005).

Αναφορικά με τον έλεγχο της προβλεπτικής ικανότητας των δύο δεικτών, δείχθηκε ότι για κάθε μία μονάδα αύξησης της βαθμολογίας αυτών, η πιθανότητα έλλειψης της βιταμίνης αυξάνεται κατά 28% ενώ η πιθανότητα ανεπάρκειας αυτής κατά 31%. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να αναφερθεί ότι είναι δύσκολη η σύγκριση της απόδοσης των δύο σκορ με άλλους σχετικούς δείκτες δεδομένου ότι διαφέρει τόσο το ηλικιακό εύρος όσο και ο πληθυσμός που χρησιμοποιήθηκε για τη διαμόρφωση του εκάστοτε δείκτη καθώς και τα κατώφλια που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της έλλειψης και της ανεπάρκειας της βιταμίνης (Cairncross et al., 2017).

Επιπρόσθετα, οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε έναν από τους δείκτες που διαμορφώθηκαν, στα πλαίσια διαφόρων μελετών σε παιδιά και εφήβους, παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις αλλά και ορισμένες κοινές συνιστώσες. Συγκεκριμένα, οι δείκτες που δημιουργήθηκαν για την ανίχνευση της ανεπάρκειας ($25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/l}$) αλλά και της έλλειψης ($25(\text{OH})\text{D} < 30\text{nmol/l}$) της βιταμίνης D σε παιδιά προσχολικής ηλικίας στη Νέα Ζηλανδία, εμπεριείχαν σαν συνιστώσες το φύλο, την εθνικότητα, το χρώμα του δέρματος, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και τη συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης D (μόνο για την περίπτωση του δείκτη πρόβλεψης της ανεπάρκειας) (Cairncross et al., 2017). Ακόμη, οι

παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση της ανεπάρκειας ($25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/l}$) της υπό αναφορά βιταμίνης σε εφήβους 14 έως 18 ετών στη Μεγάλη Βρετανία ήταν οι εξής: ηλικία, εθνικότητα, εποχή, εισόδημα, συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης, σωματικό βάρος, επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, χρόνος μπροστά από οθόνη (Absoud et al., 2011).

Οι δείκτες που δημιουργήθηκαν στην εν λόγω μελέτη, λοιπόν, περιλαμβάνουν 7 (δείκτης ανεπάρκειας) και 6 (δείκτης έλλειψης) παράγοντες κινδύνου εύκολα αξιολογήσιμους, γεγονός που τους καθιστά πρακτικούς όσον αφορά τον εντοπισμό παιδιών και εφήβων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας/έλλειψης της βιταμίνης. Παρόλα αυτά, είναι αναγκαίο να γίνει επικύρωση των δύο δεικτών προκειμένου να ελεγχθεί η χρησιμότητά τους σε πληθυσμούς παιδιών και εφήβων από διαφορετικές χώρες και με διαφορετικά χαρακτηριστικά.

Σε αυτό το σημείο απαραίτητη κρίνεται η αξιολόγηση της παρούσας μελέτης μέσω της περιγραφής των δυνατών και αδυνάτων σημείων της. Στα δυνατά σημεία της, λοιπόν, συγκαταλέγεται το γεγονός ότι πρόκειται για μια επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών που προέρχονταν από τέσσερις περιοχές της ελληνικής επικράτειας. Επιπλέον, η χρήση του «Προγράμματος Κανονικοποίησης της Βιταμίνης D» (VDSP) στην παρούσα μελέτη είναι ένα από τα δυνατά σημεία αυτής, καθώς συμβάλλει στην πραγματοποίηση περισσότερου έγκυρων συγκρίσεων με τα ευρήματα άλλων μελετών που χρησιμοποιούν την πρότυπη μέθοδο LC-MS/MS προκειμένου να προσδιορίσουν τα επίπεδα της βιταμίνης.

Στους περιορισμούς της εν λόγω μελέτης ανήκουν η μη δυνατότητα χρήσης των δύο σκορ σε άλλους πληθυσμούς παιδιών καθώς δεν έχει γίνει διόρθωσή τους ως προς τις διαφορές των χαρακτηριστικών άλλων πληθυσμιακών ομάδων. Επιπρόσθετα, ένα ακόμη αδύναμο σημείο της μελέτης είναι ο συγχρονικός της χαρακτήρας ο οποίος δεν μας επιτρέπει να πραγματοποιήσουμε αιτιολογικές συσχετίσεις μεταξύ των στοιχείων του δείκτη και της υποβιταμίνωσης D. Τέλος, η μη χρήση συνιστωσών στους δύο δείκτες που ήταν δύσκολο να αξιολογηθούν [γενετικοί παράγοντες, έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (Shea et al., 2009)] συνεπάγεται αδυναμία πλήρους ερμηνείας των δύο σκορ από τις μεταβλητές τους.

Εν κατακλείδι, στην παρούσα μελέτη διαμορφώθηκαν δύο δείκτες αξιολόγησης της ανεπάρκειας αλλά και της έλλειψης της βιταμίνης D σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 έως 13 ετών στην Ελλάδα με τη χρήση απλών και εύκολα αξιολογήσιμων κοινωνικο-δημογραφικών, ανθρωπομετρικών δεδομένων και δεδομένων αναφορικά με την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση της ανεπάρκειας της βιταμίνης με ποικίλες αρνητικές επιδράσεις στην υγεία

των παιδιών, κρίνεται αναγκαία η υιοθέτηση μέτρων πρόληψης προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα υποβιταμίνωσης. Και ενώ σε ευρωπαϊκό επίπεδο έχουν διαμορφωθεί προγνωστικά εργαλεία για τον εντοπισμό παιδιών και εφήβων σε κίνδυνο έλλειψης/ανεπάρκειας της βιταμίνης, στην Ελλάδα είναι η πρώτη φορά που κάτι τέτοιο επιχειρείται. Οι δύο δείκτες που διαμορφώθηκαν, λοιπόν, αποτελούν τα πρώτα μέχρι στιγμής εργαλεία αξιολόγησης της υποβιταμίνωσης D σε ελληνικό παιδικό πληθυσμό. Οι εν λόγω δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν εργαλεία ανίχνευσης της έλλειψης και της ανεπάρκειας της υπό αναφορά λιποδιαλυτής βιταμίνης σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό τόσο στα πλαίσια της κλινικής πράξης όσο και στο χώρο της δημόσιας υγείας. Αναμφίβολα, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να γίνει επικύρωση των δύο δεικτών και σε άλλους πληθυσμούς παιδιών και εφήβων.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1997. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC).
2000. *DRI Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. Washington (DC).
- ABSOUD, M., CUMMINS, C., LIM, M. J., WASSMER, E. & SHAW, N. 2011. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *PLoS One*, 6, e22179.
- AGARWAL, K. S., MUGHAL, M. Z., UPADHYAY, P., BERRY, J. L., MAWER, E. B. & PULIYEL, J. M. 2002. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*, 87, 111-3.
- AKMAN, A. O., TUMER, L., HASANOGLU, A., ILHAN, M. & CAYCI, B. 2011. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*, 53, 968-73.
- ALEMZADEH, R., KICHLER, J., BABAR, G. & CALHOUN, M. 2008. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*, 57, 183-91.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY WORKGROUP ON VITAMIN, D. S. F. O. A. 2014. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc*, 62, 147-52.
- ANDERSEN, R., MOLGAARD, C., SKOVGAARD, L. T., BROTH, C., CASHMAN, K. D., CHABROS, E., CHARZEWSKA, J., FLYNN, A., JAKOBSEN, J., KARKKAINEN, M., KIELY, M., LAMBERG-ALLARDT, C., MOREIRAS, O., NATRI, A. M., O'BRIEN, M., ROGALSKA-NIEDZWIEDZ, M. & OVESEN, L. 2005. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr*, 59, 533-41.
- ANDERSEN, R., MOLGAARD, C., SKOVGAARD, L. T., BROTH, C., CASHMAN, K. D., JAKOBSEN, J., LAMBERG-ALLARDT, C. & OVESEN, L. 2008. Pakistani immigrant children and adults in Denmark have severely low vitamin D status. *Eur J Clin Nutr*, 62, 625-34.
- ANNWEILER, C., KABESHOVA, A., LEGEAY, M., FANTINO, B. & BEAUCHET, O. 2015. Derivation and validation of a clinical diagnostic tool for the identification of older community-dwellers with hypovitaminosis D. *J Am Med Dir Assoc*, 16, 536 e8-19.
- ARUNABH, S., POLLACK, S., YEH, J. & ALOIA, J. F. 2003. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 157-61.
- BACOPOULOU, F., EFTHYMIIOU, V., LANDIS, G., RENTOUMIS, A. & CHROUSOS, G. P. 2015. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatr*, 15, 50.
- BASSETT, D. R., JOHN, D., CONGER, S. A., FITZHUGH, E. C. & COE, D. P. 2015. Trends in Physical Activity and Sedentary Behaviors of United States Youth. *J Phys Act Health*, 12, 1102-11.
- BELL, N. H., EPSTEIN, S., GREENE, A., SHARY, J., OEXMANN, M. J. & SHAW, S. 1985. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*, 76, 370-3.
- BERTRAND, K. A., GIOVANNUCCI, E., LIU, Y., MALSPEIS, S., ELIASSEN, A. H., WU, K., HOLMES, M. D., LADEN, F. & FESKANICH, D. 2012. Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D and development of prediction models in three US cohorts. *Br J Nutr*, 108, 1889-96.
- BIKLE, D. D. 1992. Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr Rev*, 13, 765-84.
- BILINSKI, K. & BOYAGES, S. 2012. The rise and rise of vitamin D testing. *BMJ*, 345, e4743.
- BINKLEY, N., KRUEGER, D., COWGILL, C. S., PLUM, L., LAKE, E., HANSEN, K. E., DELUCA, H. F. & DREZNER, M. K. 2004. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 3152-7.
- BIRBILIS, M., MOSCHONIS, G., MOUGIOS, V., MANIOS, Y. & HEALTHY GROWTH STUDY, G. 2013. Obesity in adolescence is associated with perinatal risk factors, parental BMI and sociodemographic characteristics. *Eur J Clin Nutr*, 67, 115-21.
- BISCHOFF-FERRARI, H. 2010. Health effects of vitamin D. *Dermatol Ther*, 23, 23-30.

- BLACK, L. J., BURROWS, S. A., JACOBY, P., ODDY, W. H., BEILIN, L. J., CHAN SHE PING-DELFO, W., MARSHALL, C. E., HOLT, P. G., HART, P. H. & MORI, T. A. 2014a. Vitamin D status and predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Western Australian adolescents. *Br J Nutr*, 112, 1154-62.
- BLACK, L. J., JACOBY, P., SHE PING-DELFO, W. C., MORI, T. A., BEILIN, L. J., OLYNYK, J. K., AYONRINDE, O. T., HUANG, R. C., HOLT, P. G., HART, P. H., ODDY, W. H. & ADAMS, L. A. 2014b. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol*, 29, 1215-22.
- BOLEK-BERQUIST, J., ELLIOTT, M. E., GANGNON, R. E., GEMAR, D., ENGELKE, J., LAWRENCE, S. J. & HANSEN, K. E. 2009. Use of a questionnaire to assess vitamin D status in young adults. *Public Health Nutr*, 12, 236-43.
- BONILLA, C., NESS, A. R., WILLS, A. K., LAWLOR, D. A., LEWIS, S. J. & DAVEY SMITH, G. 2014. Skin pigmentation, sun exposure and vitamin D levels in children of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BMC Public Health*, 14, 597.
- BONOFILIO, D., MAGGIOLINI, M., MARSICO, S., GIORNO, A., CATALANO, S., AQUILA, S. & ANDO, S. 1999. Critical years and stages of puberty for radial bone mass apposition during adolescence. *Horm Metab Res*, 31, 478-82.
- BOOTH, V. M., ROWLANDS, A. V. & DOLLMAN, J. 2015. Physical activity temporal trends among children and adolescents. *J Sci Med Sport*, 18, 418-25.
- BOYLE, V. T., THORSTENSEN, E. B., THOMPSON, J. M. D., MCCOWAN, L. M. E., MITCHELL, E. A., GODFREY, K. M., POSTON, L., WALL, C. R., MURPHY, R., CUTFIELD, W., KENEALY, T., KENNY, L. C. & BAKER, P. N. 2017. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: An observational study. *Int J Obes (Lond)*.
- BRAEGGER, C., CAMPOY, C., COLOMB, V., DECSI, T., DOMELLOF, M., FEWTRELL, M., HOJSK, I., MIHATSCH, W., MOLGAARD, C., SHAMIR, R., TURCK, D., VAN GOUDOEVER, J. & NUTRITION, E. C. O. 2013. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56, 692-701.
- BRANNSETH, B., ROELANTS, M., BJERKNES, R. & JULIUSSON, P. B. 2011. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4-18 years of age: reference values and cut-off levels. *Acta Paediatr*, 100, 1576-82.
- BUYUKINAN, M., OZEN, S., KOKKUN, S. & SAZ, E. U. 2012. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 25, 83-7.
- CAIRNCROSS, C. T., STONEHOUSE, W., CONLON, C. A., GRANT, C. C., MCDONALD, B., HOUGHTON, L. A., EYLES, D., CAMARGO, C. A., JR., COAD, J. & VON HURST, P. R. 2017. Predictors of vitamin D status in New Zealand preschool children. *Matern Child Nutr*, 13.
- CAMARGO, C. A., JR., RIFAS-SHIMAN, S. L., LITONJUA, A. A., RICH-EDWARDS, J. W., WEISS, S. T., GOLD, D. R., KLEINMAN, K. & GILLMAN, M. W. 2007. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*, 85, 788-95.
- CARTER, G. D., CARTER, C. R., GUNTER, E., JONES, J., JONES, G., MAKIN, H. L. & SUFI, S. 2004a. Measurement of Vitamin D metabolites: an international perspective on methodology and clinical interpretation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90, 467-71.
- CARTER, G. D., CARTER, R., JONES, J. & BERRY, J. 2004b. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem*, 50, 2195-7.
- CASHMAN, K. D., DOWLING, K. G., SKRABAKOVA, Z., GONZALEZ-GROSS, M., VALTUENA, J., DE HENAUW, S., MORENO, L., DAMSGAARD, C. T., MICHAELSEN, K. F., MOLGAARD, C., JORDE, R., GRIMNES, G., MOSCHONIS, G., MAVROGIANNI, C., MANIOS, Y., THAMM, M., MENSINK, G. B., RABENBERG, M., BUSCH, M. A., COX, L., MEADOWS, S., GOLDBERG, G., PRENTICE, A., DEKKER, J. M., NIJPELS, G., PILZ, S., SWART, K. M., VAN SCHOOR, N. M., LIPS, P., EIRIKSDOTTIR, G., GUDNASON, V., COTCH, M. F., KOSKINEN, S., LAMBERG-ALLARDT, C., DURAZO-ARVIZU, R. A., SEMPOS, C. T. & KIELY, M. 2016. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*, 103, 1033-44.

- CASHMAN, K. D. & KIELY, M. 2014. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J Hum Nutr Diet*, 27, 434-42.
- CHAPLIN, G. & JABLONSKI, N. G. 2013. The human environment and the vitamin D compromise: Scotland as a case study in human biocultural adaptation and disease susceptibility. *Hum Biol*, 85, 529-52.
- CHIAPPINI, E., VIERUCCI, F., GHETTI, F., DE MARTINO, M. & GALLI, L. 2016. Vitamin D Status and Predictors of Hypovitaminosis D in Internationally Adopted Children. *PLoS One*, 11, e0158469.
- CHONCHOL, M. & SCRAGG, R. 2007. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int*, 71, 134-9.
- CLEMENS, T. L., ADAMS, J. S., HENDERSON, S. L. & HOLICK, M. F. 1982. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*, 1, 74-6.
- COLE, T. J., BELLIZZI, M. C., FLEGAL, K. M. & DIETZ, W. H. 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*, 320, 1240-3.
- COLE, T. J., FLEGAL, K. M., NICHOLLS, D. & JACKSON, A. A. 2007. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *Bmj*, 335, 194.
- COMPSTON, J. E., VEDI, S., LEDGER, J. E., WEBB, A., GAZET, J. C. & PILKINGTON, T. R. 1981. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*, 34, 2359-63.
- CRANNEY, A., WEILER, H. A., O'DONNELL, S. & PUIL, L. 2008. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr*, 88, 513S-519S.
- DALY, R. M., GAGNON, C., LU, Z. X., MAGLIANO, D. J., DUNSTAN, D. W., SIKARIS, K. A., ZIMMET, P. Z., EBELING, P. R. & SHAW, J. E. 2012. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 77, 26-35.
- DAS, G., CROCOMBE, S., MCGRATH, M., BERRY, J. L. & MUGHAL, M. Z. 2006. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child*, 91, 569-72.
- DE BOLAND, A. R. & NORMAN, A. 1990. Evidence for involvement of protein kinase C and cyclic adenosine 3',5' monophosphate-dependent protein kinase in the 1,25-dihydroxy-vitamin D3-mediated rapid stimulation of intestinal calcium transport, (transcaltachia). *Endocrinology*, 127, 39-45.
- DONG, Y., POLLOCK, N., STALLMANN-JORGENSEN, I. S., GUTIN, B., LAN, L., CHEN, T. C., KEETON, D., PETTY, K., HOLICK, M. F. & ZHU, H. 2010. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics*, 125, 1104-11.
- DUDEK, S. G. 2006. *Nutrition essentials for nursing practise*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- DUDEK, S. G. 2007. *Nutrition essentials for nursing practise*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- DUMITH, S. C., GIGANTE, D. P., DOMINGUES, M. R. & KOHL, H. W., 3RD 2011. Physical activity change during adolescence: a systematic review and a pooled analysis. *Int J Epidemiol*, 40, 685-98.
- FARAJIAN, P., PANAGIOTAKOS, D. B., RISVAS, G., KARASOULI, K., BOUNTZIOUKA, V., VOUTZOURAKIS, N. & ZAMPELAS, A. 2013. Socio-economic and demographic determinants of childhood obesity prevalence in Greece: the GRECO (Greek Childhood Obesity) study. *Public Health Nutr*, 16, 240-7.
- FIELDS, J., TRIVEDI, N. J., HORTON, E. & MECHANICK, J. I. 2011. Vitamin D in the Persian Gulf: integrative physiology and socioeconomic factors. *Curr Osteoporos Rep*, 9, 243-50.
- FILIPPOU, C., MOSCHONIS, G., KATSADOURA, A., SARAPI, K. & MUANIOS, Y. 2016. Investigation of the relationship between obesity, insulin resistance and vitamin D insufficiency in prepubertal-school aged children. *Clin Nutr ESPEN*, 13, e60.
- FISCHER, P. R., THACHER, T. D. & PETTIFOR, J. M. 2008. Pediatric vitamin D and calcium nutrition in developing countries. *Rev Endocr Metab Disord*, 9, 181-92.
- FOO, L. H., ZHANG, Q., ZHU, K., MA, G., HU, X., GREENFIELD, H. & FRASER, D. R. 2009. Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls. *J Nutr*, 139, 1002-7.
- FORMAN, J. P., CURHAN, G. C. & TAYLOR, E. N. 2008. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*, 52, 828-32.

- FORMAN, J. P., GIOVANNUCCI, E., HOLMES, M. D., BISCHOFF-FERRARI, H. A., TWOROGGER, S. S., WILLETT, W. C. & CURHAN, G. C. 2007. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 49, 1063-9.
- FURNHAM, A., BADMIN, N. & SNEADE, I. 2002. Body image dissatisfaction: gender differences in eating attitudes, self-esteem, and reasons for exercise. *J Psychol*, 136, 581-96.
- GANJI, V., ZHANG, X. & TANGPRICHA, V. 2012. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr*, 142, 498-507.
- GANNAGE-YARED, M. H., CHEMALI, R., YAACOU, N. & HALABY, G. 2000. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res*, 15, 1856-62.
- GILCHREST, B. A. 2008. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr*, 88, 570S-577S.
- GINTY, F., CAVADINI, C., MICHAUD, P. A., BURCKHARDT, P., BAUMGARTNER, M., MISHRA, G. D. & BARCLAY, D. V. 2004. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. *Eur J Clin Nutr*, 58, 1257-65.
- GOMES, T. N., KATZMARZYK, P. T., HEDEKER, D., FOGELHOLM, M., STANDAGE, M., ONYWER, V., LAMBERT, E. V., TREMBLAY, M. S., CHAPUT, J. P., TUDOR-LOCKE, C., SARMIENTO, O., MATSUDO, V., KURPAD, A., KURIYAN, R., ZHAO, P., HU, G., OLDS, T., MAHER, C. & MAIA, J. 2017. Correlates of compliance with recommended levels of physical activity in children. *Sci Rep*, 7, 16507.
- GONZALEZ-GROSS, M., VALTUENA, J., BREIDENASSEL, C., MORENO, L. A., FERRARI, M., KERSTING, M., DE HENAUW, S., GOTTRAND, F., AZZINI, E., WIDHALM, K., KAFATOS, A., MANIOS, Y., STEHLE, P. & GROUP, H. S. 2012. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr*, 107, 755-64.
- GORDON, C. M., DEPETER, K. C., FELDMAN, H. A., GRACE, E. & EMANS, S. J. 2004. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 158, 531-7.
- GRACIA-MARCO, L., VALTUENA, J., ORTEGA, F. B., PEREZ-LOPEZ, F. R., VICENTE-RODRIGUEZ, G., BREIDENASSEL, C., FERRARI, M., MOLNAR, D., WIDHALM, K., DE HENAUW, S., KAFATOS, A., DIAZ, L. E., GOTTRAND, F., MAIANI, G., STEHLE, P., CASTILLO, M. J., MORENO, L. A., GONZALEZ-GROSS, M. & GROUP, H. S. 2012. Iron and vitamin status biomarkers and its association with physical fitness in adolescents: the HELENA study. *J Appl Physiol* (1985), 113, 566-73.
- GRANT, W. B., CROSS, H. S., GARLAND, C. F., GORHAM, E. D., MOAN, J., PETERLIK, M., POROJNICU, A. C., REICHRATH, J. & ZITTERMANN, A. 2009. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol*, 99, 104-13.
- GREENE-FINESTONE, L. S., BERGER, C., DE GROH, M., HANLEY, D. A., HIDIROGLOU, N., SARAFIN, K., POLIQUIN, S., KRIEGER, J., RICHARDS, J. B., GOLTZMAN, D. & CAMOS RESEARCH, G. 2011. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int*, 22, 1389-99.
- GREER, F. R. 2008. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr*, 88, 529S-533S.
- GREGORY, J. R., LOWE, S., BATES, C. J., PRENTICE, A., JACKSON, L. V. & SMITHERS, G. 2000. *National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4 to 18 years. Report of the diet and nutrition survey*, London, HMSO.
- GRINDULIS, H., SCOTT, P. H., BELTON, N. R. & WHARTON, B. A. 1986. Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Arch Dis Child*, 61, 843-8.
- GROPPER, S. S., SMITH, L. J. & GROFF, L. J. 2005. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, United States of America, Peter Marshall.
- GUILLEMANT, J., LE, H. T., MARIA, A., ALLEMANDOU, A., PERES, G. & GUILLEMANT, S. 2001. Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int*, 12, 875-9.
- HAHN, S., HASELHORST, U., TAN, S., QUADBECK, B., SCHMIDT, M., ROESLER, S., KIMMIG, R., MANN, K. & JANSSEN, O. E. 2006. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 114, 577-83.

- HANNEMANN, A., THUESEN, B. H., FRIEDRICH, N., VOLZKE, H., STEVELING, A., ITTERMANN, T., HEGENSCHIED, K., NAUCK, M., LINNEBERG, A. & WALLASCHOFSKI, H. 2015. Adiposity measures and vitamin D concentrations in Northeast Germany and Denmark. *Nutr Metab (Lond)*, 12, 24.
- HANWELL, H. E. & BANWELL, B. 2011. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*, 1812, 202-12.
- HAYES, A. & CASHMAN, K. D. 2017. Food-based solutions for vitamin D deficiency: putting policy into practice and the key role for research. *Proc Nutr Soc*, 76, 54-63.
- HILGER, J., FRIEDEL, A., HERR, R., RAUSCH, T., ROOS, F., WAHL, D. A., PIERROZ, D. D., WEBER, P. & HOFFMANN, K. 2014. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*, 111, 23-45.
- HILL, T. R., COTTER, A. A., MITCHELL, S., BOREHAM, C. A., DUBITZKY, W., MURRAY, L., STRAIN, J. J., FLYNN, A., ROBSON, P. J., WALLACE, J. M., KIELY, M. & CASHMAN, K. D. 2008. Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. *Br J Nutr*, 99, 1061-7.
- HINTZPETER, B., SCHEIDT-NAVE, C., MULLER, M. J., SCHENK, L. & MENSINK, G. B. 2008. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr*, 138, 1482-90.
- HOLICK, M. F. 1990. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr*, 120 Suppl 11, 1464-9.
- HOLICK, M. F. 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80, 1678S-88S.
- HOLICK, M. F. 2008. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*, 29, 361-8.
- HOLICK, M. F. 2009. Vitamin D: the other steroid hormone for muscle function and strength. *Menopause*, 16, 1077-8.
- HOLICK, M. F. 2012. Evidence-based debate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermatoendocrinol*, 4, 183-90.
- HOLICK, M. F., BIANCUZZO, R. M., CHEN, T. C., KLEIN, E. K., YOUNG, A., BIBULD, D., REITZ, R., SALAMEH, W., AMERI, A. & TANNENBAUM, A. D. 2008. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 677-81.
- HOLICK, M. F., BINKLEY, N. C., BISCHOFF-FERRARI, H. A., GORDON, C. M., HANLEY, D. A., HEANEY, R. P., MURAD, M. H., WEAVER, C. M. & ENDOCRINE, S. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 1911-30.
- HOLICK, M. F., CHEN, T. C., LU, Z. & SAUTER, E. 2007. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2, V28-33.
- HOSSEIN-NEZHAD, A. & HOLICK, M. F. 2013. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*, 88, 720-55.
- HOUGHTON, L. A., SZYMLEK-GAY, E. A., GRAY, A. R., FERGUSON, E. L., DENG, X. & HEATH, A. L. 2010. Predictors of vitamin D status and its association with parathyroid hormone in young New Zealand children. *Am J Clin Nutr*, 92, 69-76.
- HOUGHTON, L. A. & VIETH, R. 2006. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr*, 84, 694-7.
- HUMAYUN, Q. & IQBAL, R. 2011. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status. *J Pak Med Assoc*, 61, 197-8.
- HURBO, T., SKRYHAN, H., RADYHINA, V. & PAMAZANAU, M. 2018. Underweight, overweight and obesity in children and adolescents from Minsk, Belarus in the period 2001-2008. *Anthropol Anz*.
- HYPPONEN, E., BOUCHER, B. J., BERRY, D. J. & POWER, C. 2008. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*, 57, 298-305.
- JAGO, R., HARRELL, J. S., MCMURRAY, R. G., EDELSTEIN, S., EL GHORMLI, L. & BASSIN, S. 2006. Prevalence of abnormal lipid and blood pressure values among an ethnically diverse population of eighth-grade adolescents and screening implications. *Pediatrics*, 117, 2065-73.

- JULIAN, C., GONZALEZ-GROSS, M., BREIDENASSEL, C., MOURATIDOU, T., VICENTE-RODRIGUEZ, G., GRACIA-MARCO, L., FERRARI, M., WIDHALM, K., MOLNAR, D., KAFATOS, A., GOTTRAND, F., MANIOS, Y., DE LA, O. A., KERSTING, M., DE HENAUW, S., GUNTER, M. J., MORENO, L. A., HUYBRECHTS, I. & GROUP, H. S. 2017. 25-hydroxyvitamin D is differentially associated with calcium intakes of Northern, Central, and Southern European adolescents: Results from the HELENA study. *Nutrition*, 36, 22-25.
- KARAGUZEL, G., DILBER, B., CAN, G., OKTEN, A., DEGER, O. & HOLICK, M. F. 2014. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 58, 654-60.
- KHADGAWAT, R., THOMAS, T., GAHLOT, M., TANDON, N., TANGPRICHA, V., KHANDELWAL, D. & GUPTA, N. 2012. The Effect of Puberty on Interaction between Vitamin D Status and Insulin Resistance in Obese Asian-Indian Children. *Int J Endocrinol*, 2012, 173581.
- KOENIG, J. & ELMADFA, I. 2000. Status of calcium and vitamin D of different population groups in Austria. *Int J Vitam Nutr Res*, 70, 214-20.
- KOLOKOTRONI, O., PAPADOPOULOU, A., YIALLOUROU, P. K., RAFTOPOULOS, V., KOUTA, C., LAMNISOS, D., NICOLAIDOU, P. & MIDDLETON, N. 2015. Association of vitamin D with adiposity measures and other determinants in a cross-sectional study of Cypriot adolescents. *Public Health Nutr*, 18, 112-21.
- KULAGA, Z., LITWIN, M., TKACZYK, M., PALCZEWSKA, I., ZAJACZKOWSKA, M., ZWOLINSKA, D., KRYNICKI, T., WASILEWSKA, A., MOCZULSKA, A., MORAWIEC-KNYSIAK, A., BARWICKA, K., GRAJDA, A., GURZKOWSKA, B., NAPIERALSKA, E. & PAN, H. 2011. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 170, 599-609.
- KUMAR, J., MUNTNER, P., KASKEL, F. J., HAILPERN, S. M. & MELAMED, M. L. 2009. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*, 124, e362-70.
- LAMBERG-ALLARDT, C. J. & VILJAKAINEN, H. T. 2008. 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. *Am J Clin Nutr*, 88, 534S-536S.
- LAPATSANIS, D., MOULAS, A., CHOLEVAS, V., SOUKAKOS, P., PAPADOPOULOU, Z. L. & CHALLA, A. 2005. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int*, 77, 348-55.
- LAWSON, M. & THOMAS, M. 1999. Vitamin D concentrations in Asian children aged 2 years living in England: population survey. *BMJ*, 318, 28.
- LAZZERI, G., ROSSI, S., PAMMOLLI, A., PILATO, V., POZZI, T. & GIACCHI, M. V. 2008. Underweight and overweight among children and adolescents in Tuscany (Italy). Prevalence and short-term trends. *J Prev Med Hyg*, 49, 13-21.
- LEE, J. M., SMITH, J. R., PHILIPP, B. L., CHEN, T. C., MATHIEU, J. & HOLICK, M. F. 2007. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*, 46, 42-4.
- LEHTONEN-VEROMAA, M., MOTTONEN, T., IRJALA, K., KARKKAINEN, M., LAMBERG-ALLARDT, C., HAKOLA, P. & VIKARI, J. 1999. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr*, 53, 746-51.
- LEHTONEN-VEROMAA, M. K., MOTTONEN, T. T., NUOTIO, I. O., IRJALA, K. M., LEINO, A. E. & VIKARI, J. S. 2002. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr*, 76, 1446-53.
- LENDERS, C. M., FELDMAN, H. A., VON SCHEVEN, E., MEREWOOD, A., SWEENEY, C., WILSON, D. M., LEE, P. D., ABRAMS, S. H., GITELMAN, S. E., WERTZ, M. S., KLISH, W. J., TAYLOR, G. A., CHEN, T. C., HOLICK, M. F. & ELIZABETH GLASER PEDIATRIC RESEARCH NETWORK OBESITY STUDY, G. 2009. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr*, 90, 459-67.
- LIEL, Y., ULMER, E., SHARY, J., HOLLIS, B. W. & BELL, N. H. 1988. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int*, 43, 199-201.
- LIPPI, G., MONTAGNANA, M. & TARGHER, G. 2007. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ*, 177, 1529-30; author reply 1530.
- LIPS, P. 2004. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 89-90, 611-4.

- LIPS, P. 2007. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103, 620-5.
- LIPS, P. 2010. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 121, 297-300.
- LIPS, P., CHAPUY, M. C., DAWSON-HUGHES, B., POLS, H. A. & HOLICK, M. F. 1999. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*, 9, 394-7.
- LOOKER, A. C. 2005. Body fat and vitamin D status in black versus white women. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 635-40.
- LOOKER, A. C., JOHNSON, C. L., LACHER, D. A., PFEIFFER, C. M., SCHLEICHER, R. L. & SEMPOS, C. T. 2011. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*, 1-8.
- LOPES, J. B., FERNANDES, G. H., TAKAYAMA, L., FIGUEIREDO, C. P. & PEREIRA, R. M. 2014. A predictive model of vitamin D insufficiency in older community people: from the Sao Paulo Aging & Health Study (SPAH). *Maturitas*, 78, 335-40.
- LUCAS, R. M., PONSONBY, A. L., DEAR, K., VALERY, P. C., TAYLOR, B., VAN DER MEI, I., MCMICHAEL, A. J., PENDER, M. P., CHAPMAN, C., COULTHARD, A., KILPATRICK, T. J., STANKOVICH, J., WILLIAMS, D. & DWYER, T. 2013. Vitamin D status: multifactorial contribution of environment, genes and other factors in healthy Australian adults across a latitude gradient. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 136, 300-8.
- MACLAUGHLIN, J. & HOLICK, M. F. 1985. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*, 76, 1536-8.
- MADSEN, K. H., RASMUSSEN, L. B., MEJBORN, H., ANDERSEN, E. W., MOLGAARD, C., NISSEN, J., TETENS, I. & ANDERSEN, R. 2014. Vitamin D status and its determinants in children and adults among families in late summer in Denmark. *Br J Nutr*, 112, 776-84.
- MAJID MOLLA, A., BADAWI, M. H., AL-YAISH, S., SHARMA, P., EL-SALAM, R. S. & MOLLA, A. M. 2000. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int*, 42, 280-4.
- MANIOS, Y., KAFATOS, A. & MARKAKIS, G. 1998. Physical activity of 6-year-old children: Validation of two proxy reports. *Pediatric Exercise Science*, 10, 176-188.
- MANIOS, Y., MOSCHONIS, G., HULSHOF, T., BOURHIS, A. S., HULL, G. L. J., DOWLING, K. G., KIELY, M. E. & CASHMAN, K. D. 2017. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among schoolchildren in Greece: the role of sex, degree of urbanisation and seasonality. *Br J Nutr*, 118, 550-558.
- MANIOS, Y., MOSCHONIS, G., MAVROGIANNI, C., BOS, R. & SINGH-POVEL, C. 2014. Micronutrient intakes among children and adults in Greece: the role of age, sex and socio-economic status. *Nutrients*, 6, 4073-92.
- MARTINS, D., WOLF, M., PAN, D., ZADSHIR, A., TAREEN, N., THADHANI, R., FELSENFELD, A., LEVINE, B., MEHROTRA, R. & NORRIS, K. 2007. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 167, 1159-65.
- MARZUILLO, P., DEL GIUDICE, E. M. & SANTORO, N. 2014. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. *World J Hepatol*, 6, 217-25.
- MCCURDY, L. E., WINTERBOTTOM, K. E., MEHTA, S. S. & ROBERTS, J. R. 2010. Using nature and outdoor activity to improve children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 40, 102-17.
- MENSINK, G. B., FLETCHER, R., GURINOVIC, M., HUYBRECHTS, I., LAFAY, L., SERRA-MAJEM, L., SZPONAR, L., TETENS, I., VERKAIK-KLOOSTERMAN, J., BAKA, A. & STEPHEN, A. M. 2013. Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Br J Nutr*, 110, 755-73.
- MEREWOOD, A., MEHTA, S. D., CHEN, T. C., BAUCHNER, H. & HOLICK, M. F. 2009. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 940-5.
- MEREWOOD, A., MEHTA, S. D., GROSSMAN, X., CHEN, T. C., MATHIEU, J. S., HOLICK, M. F. & BAUCHNER, H. 2010. Widespread vitamin D deficiency in urban Massachusetts newborns and their mothers. *Pediatrics*, 125, 640-7.
- MIHAS, C., MARIOLIS, A., MANIOS, Y., NASKA, A., PANAGIOTAKOS, D., ARAPAKI, A., ALEVIZOS, A., MARIOLIS-SAPSAKOS, T. & TOUNTAS, Y. 2009. Overweight/obesity and factors associated with body mass index during adolescence: the VYRONAS study. *Acta Paediatr*, 98, 495-500.
- MISRA, M., PACAUD, D., PETRYK, A., COLLETT-SOLBERG, P. F., KAPPY, M., DRUG & THERAPEUTICS COMMITTEE OF THE LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINE, S.

2008. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 122, 398-417.
- MOSCHONIS, G., TANAGRA, S., VANDOROU, A., KYRIAKOU, A. E., DEDE, V., SIATITSA, P. E., KOUMPITSKI, A., ANDROUTSOS, O., GRAMMATIKAKI, E., KANTILAFI, M., NAOUMI, A., FARMAKI, A. E., SIOPI, A., PAPADOPOULOU, E. Z., VOUTSADAKI, E., CHLOUVERAKI, F., MARAGKOPOULOU, K., ARGYRI, E., GIANNOPOULOU, A. & MANIOS, Y. 2010. Social, economic and demographic correlates of overweight and obesity in primary-school children: preliminary data from the Healthy Growth Study. *Public Health Nutr*, 13, 1693-700.
- NABAK, A. C., JOHNSON, R. E., KEULER, N. S. & HANSEN, K. E. 2014. Can a questionnaire predict vitamin D status in postmenopausal women? *Public Health Nutr*, 17, 739-46.
- NAWARYCZ, L. O., KRZYZANIAK, A., STAWINSKA-WITOSZYNSKA, B., KRZYWINSKA-WIEWIOROWSKA, M., SZILAGYI-PAGOWSKA, I., KOWALSKA, M., KRZYCH, L. & NAWARYCZ, T. 2010. Percentile distributions of waist circumference for 7-19-year-old Polish children and adolescents. *Obes Rev*, 11, 281-8.
- NESBY-O'DELL, S., SCANLON, K. S., COGSWELL, M. E., GILLESPIE, C., HOLLIS, B. W., LOOKER, A. C., ALLEN, C., DOUGHERTLY, C., GUNTER, E. W. & BOWMAN, B. A. 2002. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*, 76, 187-92.
- NICOLAIDOU, P., HATZISTAMATIOU, Z., PAPADOPOULOU, A., KALEYIAS, J., FLOROPOULOU, E., LAGONA, E., TSAGRIS, V., COSTALOS, C. & ANTSAKLIS, A. 2006. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*, 78, 337-42.
- NORMAN, A. W., BISHOP, J. E., BULA, C. M., OLIVERA, C. J., MIZWICKI, M. T., ZANELLO, L. P., ISHIDA, H. & OKAMURA, W. H. 2002. Molecular tools for study of genomic and rapid signal transduction responses initiated by 1 alpha,25(OH)(2)-vitamin D(3). *Steroids*, 67, 457-66.
- NORMAN, A. W., ISHIZUKA, S. & OKAMURA, W. H. 2001. Ligands for the vitamin D endocrine system: different shapes function as agonists and antagonists for genomic and rapid response receptors or as a ligand for the plasma vitamin D binding protein. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 76, 49-59.
- OLMOS, J. M., HERNANDEZ, J. L., GARCIA-VELASCO, P., MARTINEZ, J., LLORCA, J. & GONZALEZ-MACIAS, J. 2016. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int*, 27, 105-13.
- OMDAHL, J. L., MORRIS, H. A. & MAY, B. K. 2002. HydroxylaseenzymesofthevitaminDpathway: expression, function, andregulation. *AnnuRevNutr*, 22, 139-66.
- OSTERGARD, M., ARNBERG, K., MICHAELSEN, K. F., MADSEN, A. L., KRARUP, H., TROLLE, E. & MOLGAARD, C. 2011. Vitamin D status in infants: relation to nutrition and season. *Eur J Clin Nutr*, 65, 657-60.
- PACIFICO, L., ANANIA, C., OSBORN, J. F., FERRARO, F., BONCI, E., OLIVERO, E. & CHIESA, C. 2011. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Eur J Endocrinol*, 165, 603-11.
- PALACIOS, C. & GONZALEZ, L. 2014. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 144 Pt A, 138-45.
- PAPANDREOU, A., BOPP, M., BRAUN, J., STAUB, K. & FAEH, D. 2017. Individual development and potential determinants of excess weight in children and adolescents: a longitudinal study. *Swiss Med Wkly*, 147, w14501.
- PETERSEN, R. A., DALSKOV, S. M., SORENSEN, L. B., HJORTH, M. F., ANDERSEN, R., TETENS, I., KRARUP, H., RITZ, C., ASTRUP, A., MICHAELSEN, K. F., MOLGAARD, C. & DAMSGAARD, C. T. 2015. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. *Br J Nutr*, 114, 1647-55.
- PETERSEN, R. A., DAMSGAARD, C. T., DALSKOV, S. M., SORENSEN, L. B., HJORTH, M. F., RITZ, C., KJOLBAEK, L., ANDERSEN, R., TETENS, I., KRARUP, H., ASTRUP, A., MICHAELSEN, K. F. & MOLGAARD, C. 2016. Vitamin D status and its determinants during autumn in children at northern latitudes: a cross-sectional analysis from the optimal well-being, development and health for Danish children through a healthy New Nordic Diet (OPUS) School Meal Study. *Br J Nutr*, 115, 239-50.

- PETERSON, C. A., TOSH, A. K. & BELENCHIA, A. M. 2014. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 5, 166-89.
- PILZ, S., TOMASCHITZ, A., RITZ, E. & PIEBER, T. R. 2009. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*, 6, 621-30.
- PIRGON, O., CEKMEZ, F., BILGIN, H., EREN, E. & DUNDAR, B. 2013. Low 25-hydroxyvitamin D level is associated with insulin sensitivity in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res Clin Pract*, 7, e275-83.
- PLUDOWSKI, P., HOLICK, M. F., PILZ, S., WAGNER, C. L., HOLLIS, B. W., GRANT, W. B., SHOENFELD, Y., LERCHBAUM, E., LLEWELLYN, D. J., KIENREICH, K. & SONI, M. 2013. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*, 12, 976-89.
- PRENTICE, A. 2008. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev*, 66, S153-64.
- PURI, S., MARWAHA, R. K., AGARWAL, N., TANDON, N., AGARWAL, R., GREWAL, K., REDDY, D. H. & SINGH, S. 2008. Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *Br J Nutr*, 99, 876-82.
- QUERFELD, U., HOFFMANN, M. M., KLAUS, G., EIFINGER, F., ACKERSCHOTT, M., MICHALK, D. & KERN, P. A. 1999. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol*, 10, 2158-64.
- RAJAKUMAR, K., HOLICK, M. F., JEONG, K., MOORE, C. G., CHEN, T. C., OLABOPO, F., HARALAM, M. A., NUCCI, A., THOMAS, S. B. & GREENSPAN, S. L. 2011. Impact of season and diet on vitamin D status of African American and Caucasian children. *Clin Pediatr (Phila)*, 50, 493-502.
- RAMAGOPALAN, S. V., MAUGERI, N. J., HANDUNNETTHI, L., LINCOLN, M. R., ORTON, S. M., DYMENT, D. A., DELUCA, G. C., HERRERA, B. M., CHAO, M. J., SADOVNICK, A. D., EBERS, G. C. & KNIGHT, J. C. 2009. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*, 5, e1000369.
- RAMOS VALVERDE, P., RIVERA DE LOS SANTOS, F. & MORENO RODRIGUEZ, C. 2010. [Sex differences in body image, weight control and Body Mass Index of Spanish adolescents]. *Psicothema*, 22, 77-83.
- REIS, J. P., VON MUHLEN, D., MILLER, E. R., 3RD, MICHOS, E. D. & APPEL, L. J. 2009. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*, 124, e371-9.
- ROCKELL, J. E., GREEN, T. J., SKEAFF, C. M., WHITING, S. J., TAYLOR, R. W., WILLIAMS, S. M., PARNELL, W. R., SCRAGG, R., WILSON, N., SCHAAF, D., FITZGERALD, E. D. & WOHLERS, M. W. 2005. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr*, 135, 2602-8.
- RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E., APARICIO, A., LOPEZ-SOBALER, A. M. & ORTEGA, R. M. 2011. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr*, 63, 11-18.
- ROLLAND-CACHERA, M. F., CASTETBON, K., ARNAULT, N., BELLISLE, F., ROMANO, M. C., LEHINGUE, Y., FRELUT, M. L. & HERCBERG, S. 2002. Body mass index in 7-9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 1610-6.
- ROSS, A. C. 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr*, 14, 938-9.
- ROSS, A. C., MANSON, J. E., ABRAMS, S. A., ALOIA, J. F., BRANNON, P. M., CLINTON, S. K., DURAZO-ARVIZU, R. A., GALLAGHER, J. C., GALLO, R. L., JONES, G., KOVACS, C. S., MAYNE, S. T., ROSEN, C. J. & SHAPSES, S. A. 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 53-8.
- ROYSTON, P., MOONS, K. G., ALTMAN, D. G. & VERGOUWE, Y. 2009. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*, 338, b604.
- SACHECK, J., GOODMAN, E., CHUI, K., CHOMITZ, V., MUST, A. & ECONOMOS, C. 2011. Vitamin D deficiency, adiposity, and cardiometabolic risk in urban schoolchildren. *J Pediatr*, 159, 945-50.

- SAGGESE, G., VIERUCCI, F., BOOT, A. M., CZECH-KOWALSKA, J., WEBER, G., CAMARGO, C. A., JR., MALLET, E., FANOS, M., SHAW, N. J. & HOLICK, M. F. 2015. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*, 174, 565-76.
- SANEEI, P., SALEHI-ABARGOUEI, A. & ESMAILZADEH, A. 2013. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 14, 393-404.
- SATTAR, N., WELSH, P., PANARELLI, M. & FOROUHI, N. G. 2012. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet*, 379, 95-6.
- SCHARLA, S. H. 1998. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporos Int*, 8 Suppl 2, S7-12.
- SCRAGG, R., SOWERS, M. & BELL, C. 2007. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*, 20, 713-9.
- SCRAGG, R., SOWERS, M., BELL, C., THIRD NATIONAL, H. & NUTRITION EXAMINATION, S. 2004. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 27, 2813-8.
- SHEA, M. K., BENJAMIN, E. J., DUPUIS, J., MASSARO, J. M., JACQUES, P. F., D'AGOSTINO, R. B., SR., ORDOVAS, J. M., O'DONNELL, C. J., DAWSON-HUGHES, B., VASAN, R. S. & BOOTH, S. L. 2009. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr*, 63, 458-64.
- SHERAR, L. B., ESLIGER, D. W., BAXTER-JONES, A. D. & TREMBLAY, M. S. 2007. Age and gender differences in youth physical activity: does physical maturity matter? *Med Sci Sports Exerc*, 39, 830-5.
- SHIVANE, V. K., SARATHI, V., BANDGAR, T., MENON, P. & SHAH, N. S. 2011. High prevalence of hypovitaminosis D in young healthy adults from the western part of India. *Postgrad Med J*, 87, 514-8.
- SHOBEN, A. B., KESTENBAUM, B., LEVIN, G., HOOFNAGLE, A. N., PSATY, B. M., SISCOVICK, D. S. & DE BOER, I. H. 2011. Seasonal variation in 25-hydroxyvitamin D concentrations in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*, 174, 1363-72.
- SIOEN, I., MOURATIDOU, T., KAUFMAN, J. M., BAMMANN, K., MICHELS, N., PIGEOT, I., VANAELST, B., VYNCKE, K., DE HENAUW, S. & CONSORTIUM, I. 2012. Determinants of vitamin D status in young children: results from the Belgian arm of the IDEFICS (Identification and Prevention of Dietary- and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants) Study. *Public Health Nutr*, 15, 1093-9.
- SMETANINA, N., ALBAVICIUTE, E., BABINSKA, V., KARINAUSKIENE, L., ALBERTSSON-WIKLAND, K., PETRAUSKIENE, A. & VERKAUSKIENE, R. 2015. Prevalence of overweight/obesity in relation to dietary habits and lifestyle among 7-17 years old children and adolescents in Lithuania. *BMC Public Health*, 15, 1001.
- SMOTKIN-TANGORRA, M., PURUSHOTHAMAN, R., GUPTA, A., NEJATI, G., ANHALT, H. & TEN, S. 2007. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20, 817-23.
- SNIJDER, M. B., VAN DAM, R. M., VISSER, M., DEEG, D. J., DEKKER, J. M., BOUTER, L. M., SEIDELL, J. C. & LIPS, P. 2005. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4119-23.
- SOHL, E., HEYMANS, M. W., DE JONGH, R. T., DEN HEIJER, M., VISSER, M., MERLIJN, T., LIPS, P. & VAN SCHOOR, N. M. 2014. Prediction of vitamin D deficiency by simple patient characteristics. *Am J Clin Nutr*, 99, 1089-95.
- SPIRO, A. & BUTTRISS, J. L. 2014. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*, 39, 322-350.
- STELLINGA-BOELEN, A. A., WIEGERSMA, P. A., STORM, H., BIJLEVELD, C. M. & VERKADE, H. J. 2007. Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr*, 166, 201-6.
- STOFFMAN, N. & GORDON, C. M. 2009. Vitamin D and adolescents: what do we know? *Curr Opin Pediatr*, 21, 465-71.
- SULISTYONINGRUM, D. C., GREEN, T. J., LEAR, S. A. & DEVLIN, A. M. 2012. Ethnic-specific differences in vitamin D status is associated with adiposity. *PLoS One*, 7, e43159.
- TAMBALIS, K. D., PANAGIOTAKOS, D. B., ARNAOUTIS, G., PSARRA, G., MARAKI, M., MOURTAKOS, S., GRIGORAKIS, D. & SIDOSSIS, L. S. 2015. Establishing cross-sectional

- curves for height, weight, body mass index and waist circumference for 4- to 18-year-old Greek children, using the Lambda Mu and Sigma (LMS) statistical method. *Hippokratia*, 19, 239-48.
- TOLPPANEN, A. M., FRASER, A., FRASER, W. D. & LAWLOR, D. A. 2012. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D(3) and D(2) concentrations and vitamin D deficiency in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 1202-10.
- TRAVERS, S. H., JEFFERS, B. W., BLOCH, C. A., HILL, J. O. & ECKEL, R. H. 1995. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 172-8.
- TYLAVSKY, F. A., CHENG, S., LYYTIKAINEN, A., VILJAKAINEN, H. & LAMBERG-ALLARDT, C. 2006. Strategies to improve vitamin D status in northern European children: exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *J Nutr*, 136, 1130-4.
- ULLAH, M. I., KOCH, C. A., TAMANNA, S., ROUF, S. & SHAMSUDDIN, L. 2013. Vitamin D deficiency and the risk of preeclampsia and eclampsia in Bangladesh. *Horm Metab Res*, 45, 682-7.
- VALDES PIZARRO, J. & ROYO-BORDONADA, M. A. 2012. Prevalence of childhood obesity in Spain: National Health Survey 2006-2007. *Nutr Hosp*, 27, 154-60.
- VALTUENA, J., BREIDENASSEL, C., FOLLE, J. & GONZALEZ-GROSS, M. 2011a. Retinol, beta-carotene, alpha-tocopherol and vitamin D status in European adolescents; regional differences and variability: a review. *Nutr Hosp*, 26, 280-8.
- VALTUENA, J., BREIDENASSEL, C., FOLLE, J. & GONZALEZ-GROSS, M. 2011b. Retinol, beta-carotene, alpha-tocopherol and vitamin D status in European adolescents; regional differences and variability: A review. *Nutr Hosp*, 26, 280-8.
- VALTUENA, J., GONZALEZ-GROSS, M., HUYBRECHTS, I., BREIDENASSEL, C., FERRARI, M., MOURATIDOU, T., GOTTRAND, F., DALLONGEVILLE, J., AZZINI, E., SIOEN, I., GOMEZ-MARTINEZ, S., CUENCA-GARCIA, M., KERSTING, M., STEHLE, P., KAFATOS, A., MANIOS, Y., WIDHALM, K. & MORENO, L. A. 2013. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 59, 161-71.
- VAN HECKE, L., LOYEN, A., VERLOIGNE, M., VAN DER PLOEG, H. P., LAKERVELD, J., BRUG, J., DE BOURDEAUDHUIJ, I., EKELUND, U., DONNELLY, A., HENDRIKSEN, I., DEFORCHE, B. & CONSORTIUM, D. 2016. Variation in population levels of physical activity in European children and adolescents according to cross-European studies: a systematic literature review within DEDIPAC. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 13, 70.
- VAN LEEUWEN, J. P., VAN DRIEL, M., VAN DEN BEMD, G. J. & POLS, H. A. 2001. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 11, 199-226.
- VAN SCHOOR, N. M. & LIPS, P. 2011. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25, 671-80.
- VERLOIGNE, M., VAN LIPPEVELDE, W., MAES, L., YILDIRIM, M., CHINAPAW, M., MANIOS, Y., ANDROUTSOS, O., KOVACS, E., BRINGOLF-ISLER, B., BRUG, J. & DE BOURDEAUDHUIJ, I. 2012. Levels of physical activity and sedentary time among 10- to 12-year-old boys and girls across 5 European countries using accelerometers: an observational study within the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 9, 34.
- VIEIRA, P. M., DE-SOUZA, D. A. & OLIVEIRA, L. C. 2013. Nutritional assessment in hepatic cirrhosis: clinical, anthropometric, biochemical and hematological parameters. *Nutr Hosp*, 28, 1615-21.
- VIERUCCI, F., DEL PISTOIA, M., FANOS, M., ERBA, P. & SAGGESE, G. 2014. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr*, 40, 54.
- VIERUCCI, F., DEL PISTOIA, M., FANOS, M., GORI, M., CARLONE, G., ERBA, P., MASSIMETTI, G., FEDERICO, G. & SAGGESE, G. 2013. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*, 172, 1607-17.
- VIERUCCI, F., DEL PISTOIA, M., RANDAZZO, E., MASSART, F. & FEDERICO, G. 2017. The Spectrum of Vitamin D Deficiency: Description of a Family. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 125, 478-484.
- VOORTMAN, T., VAN DEN HOOVEN, E. H., HEIJBOER, A. C., HOFMAN, A., JADDOE, V. W. & FRANCO, O. H. 2015. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *J Nutr*, 145, 791-8.

- WAGNER, C. L., GREER, F. R., AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SECTION ON, B. & AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON, N. 2008. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 122, 1142-52.
- WALLACE, A. M., GIBSON, S., DE LA HUNTY, A., LAMBERG-ALLARDT, C. & ASHWELL, M. 2010. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*, 75, 477-88.
- WEBB, A. R. & HOLICK, M. F. 1988. The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D3. *Annu Rev Nutr*, 8, 375-99.
- WEBB, A. R., KLINE, L. & HOLICK, M. F. 1988. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 373-8.
- WENG, F. L., SHULTS, J., LEONARD, M. B., STALLINGS, V. A. & ZEMEL, B. S. 2007. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 86, 150-8.
- WIJNHOFEN, T. M., VAN RAAIJ, J. M., SPINELLI, A., STARC, G., HASSAPIDOU, M., SPIROSKI, I., RUTTER, H., MARTOS, E., RITO, A. I., HOVENGEN, R., PEREZ-FARINOS, N., PETRAUSKIENE, A., ELDIN, N., BRAECKEVELT, L., PUDULE, I., KUNESOVA, M. & BREDA, J. 2014. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. *BMC Public Health*, 14, 806.
- WIND, M., BJELLAND, M., PEREZ-RODRIGO, C., TE VELDE, S. J., HILDONEN, C., BERE, E., KLEPP, K. I. & BRUG, J. 2008. Appreciation and implementation of a school-based intervention are associated with changes in fruit and vegetable intake in 10- to 13-year old schoolchildren--the Pro Children study. *Health Educ Res*, 23, 997-1007.
- WORTSMAN, J., MATSUOKA, L. Y., CHEN, T. C., LU, Z. & HOLICK, M. F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 72, 690-3.
- XUE, B., GREENBERG, A. G., KRAEMER, F. B. & ZEMEL, M. B. 2001. Mechanism of intracellular calcium ($[Ca^{2+}]_i$) inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J*, 15, 2527-9.
- ZEMEL, M. B., SHI, H., GREER, B., DIRIENZO, D. & ZEMEL, P. C. 2000. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J*, 14, 1132-8.
- ZEREFOS, C. S., TOURPALI, K., ELEFOTHERATOS, K., KAZADZIS, S., MELETI, C., FEISTER, U., KOSKELA, U. & HEIKKILÄ, A. 2012. Evidence of a possible turning point in solar UV-B over Canada, Europe and Japan. *Atmos. Chem. Phys.*, 12, 2469-2477.
- ZHANG, R. & NAUGHTON, D. P. 2010. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*, 9, 65.
- ZHU, Z., ZHAN, J., SHAO, J., CHEN, W., CHEN, L., LI, W., JI, C. & ZHAO, Z. 2012. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. *BMC Public Health*, 12, 126.
- ZIMMET, P., ALBERTI, K. G., KAUFMAN, F., TAJIMA, N., SILINK, M., ARSLANIAN, S., WONG, G., BENNETT, P., SHAW, J., CAPRIO, S. & GROUP, I. D. F. C. 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 8, 299-306.